Caderno de Endocrinologia

Maria Luísa Araújo | 7º período
Medicina | PUC Minas

Sumário

Sumário 2
Semiologia 5
Fisiologia 13
Anamnese 15
Exame físico 16
Diabetes mellitus 17
Diabetes mellitus 1 19
Diabetes mellitus 2 21
Diagnóstico DM1 e DM2 26
Diretriz – SBD 30
Diabetes gestacional 43
Complicações DM 1 e DM2 50
Tireoide 76
Hipotireoidismo 80
Hipertireoidismo 90
Nódulos tireoidianos 102
Câncer de tireoide 111
Obesidade 120

Orientações

Avaliação clínica do sistema endocrino (capítulo do livro de semiologia – Mario Lopez) – começar revisão por ele.

1. Fisiologia é fundamental: façam uma revisão sobre fisiologia (tireoide, pâncreas e diabetes mellitus, obesidade). DICA: Sempre que tiver dúvidas em fisiopatologia volte à fisiologia. As endocrinopatias, geralmente, refletem alterações nas funções fisiológicas das glândulas. Sempre será necessário saber e raciocinar usando a fisiologia e fisiopatologia para a abordagem clínica adequada e eficiente para o cuidado de qualidade para o paciente.

Lembrando-as: 1. Apresentação/comportamento ético; 2. Participação e interesse; 3. Relação médico-paciente; 4. Relacionamento com colegas e profissionais da unidade; 5. Pontualidade e assiduidade; 6. Desempenho profissional. A avaliação de habilidades será realizada de forma individual.

Temas GDs

Primeiro dia: DIABETES MELLITUS

- Definição, pâncreas endócrino (insulina e glucagon), classificação e epidemiologia. ✅

- Diabetes mellitus tipo 01: sinais e sintomas, etiologia e fisiopatologia, diagnóstico ✅

- Diabetes mellitus tipo 02: sinais e sintomas, síndrome metabólica e resistência insulínica, rastreamento e prevenção e critérios diagnósticos. ✅

- Diabetes gestacional: critérios diagnósticos, noções de manejo. ✅

- Manejo DM1 e DM2: Abordagens terapêuticas iniciais e básicas, (sem detalhamento de terapêutica medicamentosa); metas de bom controle. ✅

Segundo dia:

- Complicações agudas: (cetoacidose, estado hiperhosmolar hiperglicêmico, hipoglicemia): definição, importância clínica e evolução, condutas iniciais ✅

- Complicações crônicas: (retinopatia, nefropatia, neuropatia, macroangiopatia): definição, rastreio, condutas iniciais. ✅

Terceiro dia:

- Tireoide: anatomia, fisiologia; regulação eixo hipotálamo-hipofisário-tireoide, ações hormonais; Exame Físico (técnicas de palpação); ✅

- Hipotireoidismo: definição, classificação, etiologia, sinais e sintomas (congênito, criança e adultos), diagnóstico diferencial, exames complementares. Hipotireoidismo primário. ✅

- Hipertireoidismo: definição, sinais e sintomas, diagnóstico diferencial, etiologia, fisiopatologia, exames complementares. Doença de Graves, Bócio Multi e Uninodular Tóxico (Doença de Plummer); Tireoidites: quadro clínico, exames complementares; Tireoidite Subaguda. ✅

Quarto dia:

- Nódulos tireoidianos e câncer: definição, prevalência, etiologia – Bocio. Avaliação de nódulos: ultrassonografia (indicações e limitações), Biópsia aspirativa (indicações e limitações). ✅

- Câncer de tireoide: tipos histológicos, abordagem e evolução. ✅

OBESIDADE

- Definição, IMC (graus de adiposidade), tipos (distribuição corporal), epidemiologia, fisiopatologia (regulação hipotalâmica, grelina, leptina) ✅

- Avaliação clínica (ANAMNESE): Histórico da obesidade, fatores etiológicos, padrões de alimentação, comorbidades da obesidade, antecedentes familiares, anamnese e exame físico ✅

- Obesidade na infância e adolescência. ✅

- Prevenção e tratamento (clínico e cirúrgico) ✅

Semiologia

Referência: semiologia – Mário Lopez

Avaliação clínica do sistema endócrino

- As **doenças do sistema endócrino** possuem uma multiplicidade de órgãos envolvidos e apresentações clínicas complexas com natureza vaga de alguns sintomas, que **muitas vezes são atribuídos a ansiedade e depressão** ou a outras doenças não endócrinas.
- Os sintomas resultantes de **falta ou excesso hormonal** são variáveis e multifacetadas, dependendo ainda da gravidade da disfunção.

1. Organização do sistema endócrino

- Sistema **endócrino** + sistema **nervoso** + sistema **imune** = **complexo homeostático do organismo** → tem a finalidade de gerar respostas adaptativas aos estímulos e agressões do meio ambiente.
- O **sistema endócrino** veicula suas mensagens através de substâncias químicas (hormônios) que modificam o comportamento celular, alterando a quantidade ou atividade enzimática intracelular.
    - É divido em 2 setores principais:
    - **Setor regulador:** identifica as demandas adaptativas e secretam substâncias estimuladoras **(hormônios tróficos)** ou inibidores **(hormônios inibidores)** que **agirão sobre o setor efetor**.
    - **Setor efetor:** secreta hormônios que agem ao nível tissular **(hormônio efetor ou periférico)**, modificando o comportamento celular

      Os dois setores se autorregulam pela retroalimentação!
- Geralmente ao examinar um paciente o que vamos ver será decorrente da exposição dos tecidos ao excesso **(hiperfunção)** ou à falta **(hipofunção)** dos hormônios efetores.
- Também pode ocorrer quadros decorrentes do não reconhecimento da mensagem adaptativa → **síndrome de insensibilidade a ação hormonal** → um hormônio não é reconhecido pelos tecidos, mais comumente por falta do receptor celular. Os pacientes portadores de insensibilidade apresentam-se clinicamente como portadores de síndrome de **hipofunção**, mas os **exames laboratoriais apontarão para um diagnóstico de hiperfunção**.

2. Anamnese e exame físico

Fraqueza / fadiga

- A fraqueza reflete uma falta de força que pode ser secundária à perda real de força ou somente à sensação de perda
- Pode ocorrer por alterações musculares, como nos **distúrbios hidroeletrolíticos** e em algumas **miopatias endócrinas**, ou **falta ou excesso de hormônios**
- **Fraqueza generalizada** pode ser decorrente da insuficiência adrenal primária (doença de Addison), pan-hipopituitarismo, síndrome de Cushing espontânea ou iatrogênica (miopatia induzida por esteroides), hiper ou hipotireoidismo
- Depressão frequentemente é acompanhada de fraqueza e fadiga. Na fadiga da **depressão** o paciente sente **fraqueza para iniciar a atividade**, já na **fadiga orgânica** a **fraqueza se manifesta durante a realização**

Perda de peso

- Na ausência de anorexia a perda de peso pode ser associada ao **aumento do metabolismo basal** (hipertireoidismo e feocromocitoma), de diurese excessiva que leva a desidratação e perda de substratos calóricos na urina como a glicosúria
- Perda de peso associada à **anorexia** pode ser vista na doença de Addison, no pan-hipopituitarismo, principalmente no pós-parto (doença de Sheehan) e na hipercalcemia grave

Ganho de peso

- Pode ser por **aumento da adiposidade ou por retenção de líquido** (edema palpebral ou tibial e aparece rapidamente). Edema pode ser causado por insuficiência cardíaca congestiva ou por hipoalbuminemia, como observado na nefropatia diabética e na anorexia nervosa
- Mixedema: associado ao hipo/hipertireoidismo → acúmulo de mucopolissacarídeos na derme
  *Os corticosteroides em excesso podem causar acúmulo de líquido como ocorre na síndrome de Cushing

Temperatura corporal

- Algumas doenças endócrinas podem levar a **febre** como tireotoxicose, doenças hipotalâmicas, doença de Addison descompensada
- A **hipotermia** pode ocorrer na crise hipoglicêmica, hipotireoidismo grave e na cetoacidose não complicada

Pele

- **Hiperpigmentação** na doença de Addison, produção excessiva de ACTH ou na acromegalia
    - **Acantose nigricans:** hiperpigmentação verrugosa, aveludada e acastanhada das pregas cutâneas, principalmente no pescoço, nas axilas e virilha. Manifestação de hiperinsulinemia aparece na obesidade, SOP, síndrome de Cushing, DM2 e na acromegalia
- A **hipopigmentação** ocorre no pan-hipopituitarismo e se for focal no vitiligo, no hipoparatireoidismo, na tireotoxicose e na doença de Addison

Nariz, ouvido, voz e garganta

- Anosmia: perda de olfato. Acromegalia: língua aumentada de tamanho e enrugada
- Hipertrofia da laringe e aumento dos seios paranasais explicam a rouquidão e voz anasalada na acromegalia
- A infiltração mixedematosa do hipotireoidismo também resulta em rouquidão e voz grossa
- Em homens com deficiência androgênica que surge depois do aparecimento dos sinais puberais, a voz permanece aguda. Entretanto, após a aquisição da tonalidade de voz característica de homem adulto, a perda dos andrógenos não causa alteração na qualidade da voz

Sistema gastrointestinal

- **Anorexia:** hipercalcemias, doença de Addison
- **Aumento do apetite:** tireotoxicose, diabético, síndrome de Cushing
- **Disfagia:** bócio ou carcinoma de tireoide
- **Dor abdominal:** cetoacidose diabética, hipotireoidismo
- Constipação intestinal ocorre principalmente no hipotireoidismo, na hipercalcemia e hipocalemia, assim corno no feocromocitoma

Sistema hematopoiético

- Anemia:pode ser uma consequência direta dos distúrbios endócrinos ou resultar de uma complicação - Leucopenia

Sistema cardiovascular

- **Taquicardia sinusal** pode ocorrer no hipertireoidismo
- Às vezes podem surgir taquicardia paroxístico ou fibrilação atrial. Arritmias ectópicas às vezes significam doença cardíaca subjacente
- Taquicardia pode ser por desidratação

Trato urinário

- **Poliúria** e **nictúria** podem ser vistas na diabetes mellitus (DM) e na diabetes insípidus (DI)
- Pacientes com DM apresentam maior incidência de **infecções urinárias, micose vaginal e infecções vulvares**

Função sexual

- Pensar em diagnósticos diferenciais em queixas de perda de libido ou impotência
- Hiper ou hipofuncionamento das glândulas adrenais e tireoidianas, hipocalemia, hipercalcemia, anorexia nervosa, diabetes mal controlada, falência ovariana ou testicular e hipopituitarismo podem evoluir com alterações sexuais

Sistema osteometabólico

- Várias doenças endócrinas podem afetar o metabolismo ósseo, e suas manifestações clinicas dependerão da época de aparecimento. Exemplos: gigantismo, acromegalia, baixa estatura

Sistema nervoso central

- **Cefaleia** devido a **efeito expansivo nos tumores hipofisários**
- **Depressão, letargia, apatia e alteração mental** ocorrem nos estados hipercalcémicos, hipotireoidismo, hipopituitarismo, hipoglicemia, síndrome de Cushing e hiperglicemia grave

A cetoacidose geralmente não é acompanhada de convulsão em virtude do efeito protetor, anticonvulsivante, da acidose

Anormalidades neuromusculares

- **Neuropatia** é uma complicação em longo prazo da DM → existe um grande espectro que envolve mononeuropatias focais e multifocais, polineuropatia simétrica distal e neuropatia autonômica
    - **Neuropatia multifocal:** envolvimento assimétrico de **múltiplos nervos isolados**, gerando **dor e fraqueza focais**. Os locais frequentemente envolvidos são **quadril, joelho e coxa**, com dor à deambulação
    - **Polineuropatia simétrica distal:** envolvimento das fibras **sensitivas**, principalmente nos pés e nas pernas, ocasionando **câibras e parestesia**, que se acentuam à noite. Há **perda do reflexo aquileu** e de várias modalidades sensitivas (vibratória, posicional, tátil)

- **Neuropatia autonômica:** geralmente aparece em pacientes que já tem **neuropatia periférica grave**. Os sintomas incluem **perda da sudorese, diarreia noturna acompanhada de incontinência fecal, hipotensão ortostática, impotência e bexiga neurogênica**

Anormalidades oftalmológicas

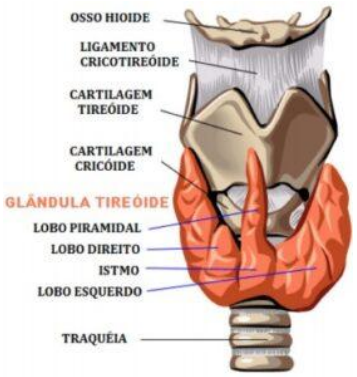
- **Tumores hipofisários** com *extensão supraselar* podem comprimir o quiasma óptico, resultando em **hemianopsia bitemporal**
- Já *a extensão lateral* pode levar à compressão do nervo oculomotor, ocasionando **diplopia**
- **Catarata** e **opacidade do cristalino** podem ser observadas no hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e na diabetes

Manifestações mais frequentes das doenças endócrinas

Dor abdominal	Crise addisoniana; cetoacidose diabética; hipertireoidismo
Amenorréia ou oligomenorréia	Insuficiência adrenal, síndrome adrenogenital, anorexia nervosa, Cushing, hiperprolactinemia, hipopituitarismo, hipotireoidismo, menopausa, falência ovariana, SOP, síndrome pseudo-hermafrodita
Anemia	Insuficiência adrenal, insuficiência gonadal, pan-hipopituitarismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo
Anorexia	Doença de Addison, cetoacidose diabética, hipercalcemia, hipotireoidismo
Constipação intestinal	Neuropatia diabética, hipercalcemia, hipotireoidismo, feocromocitoma
Depressão	Insuficiência adrenal, Cushing, hipercalcemia, hipoglicemia, hipotireoidismo
Diarréia	Hipertireoidismo, tumor carcinóide e carcinoma medular de tireóide metastáticos
Febre	Insuficiência adrenal, doenças hipotalâmicas, crise tireotóxica
Alterações capilares	Diminuição dos pêlos corporais (Cushing, hipopituitarismo, hipotireoidismo, tireotoxicose), hirsutismo (estados hiperandrogênicos, Cushing, acromegalia)
Cefaléia	Feocromocitoma, hipoglicemia, tumores hipofisários
Hipotermia	Hipotireoidismo, hipoglicemia
Alterações da libido	Insuficiência adrenal, Cushing, hiperprolactinemia, hipopituitarismo, hipotireoidismo, diabete mal controlado, hipertireoidismo, hipercalcemia, hipocalemia
Nervosismo	Síndrome de Cushing, hipertireoidismo
Poliúria	Diabete insípido, diabete melito, hipercalcemia, hipocalemia
Alterações de pele	*Acantose nigricans* (obesidade, Cushing, resistência insulínica, SOP, acromegalia), acne (excesso androgênico), hiperpigmentação (insuficiência adrenal, síndrome de Nelson), ressecamento (hipotireoidismo), hipopigmentação (pan-hipopituitarismo), estrias, pletora, fragilidade capilar, ecmoses (Cushing), vitiligo (doença tireoidiana auto-imune, doença de Addison)
Fraqueza e fadiga	Doença de Addison, diabete melito, Cushing, hipocalemia, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipercalcemia, feocromocitoma (pan-hipopituitarismo)
Ganho de peso	Doenças do sistema nervoso central, Cushing, hipotireoidismo, insulinoma, tumores hipofisários
Perda de peso	Insuficiência adrenal, anorexia nervosa, câncer, hipertireoidismo, pan-hipopituitarismo, feocromocitoma

3. Exame direto das glândulas endócrinas

Tireoide



- É dividida em lobo direito e esquerdo, lobo piramidal e istmo

<u>No exame físico caracterizar:</u>

- Tamanho
- Sensibilidade
- Consistência
- Mobilidade
- Presença de frêmito ou sopro
- Presença de lesões nodulares

✅Esperado: a tireoide normal é indolor, tem consistência macia, superfície é lisa e não se palpa frêmito nem se ausculta sopro.

❌Alterações:

— **Dor à palpação superficial** é encontrada nas tireoidites subagudas e agudas e nas hemorragias

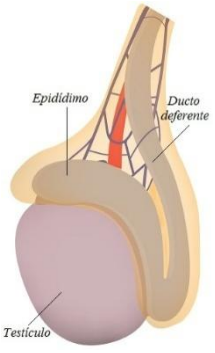
— A **pouca mobilidade** aponta para risco de processo infiltrativo neoplásico

  - **Sinal de alerta para o risco de malignidade: nódulos duros, pouco móveis e com contorno irregular**

— A presença de **frêmito** ou **sopro** indica hipervascularização, usualmente presente na doença de Graves

— A palpação do lobo piramidal, apoiado sobre a face lateral esquerda da traqueia, com superfície irregular e consistência firme, produz a suspeita clínica de tireoidite de Hashimoto

Testículos



- Identificar o epidídimo e o ducto deferente. Para examinar o paciente fica em pé e o examinador sentado na frente. O volume deve ser determinado utilizando um orquidômetro de Prader e expresso em centímetros cúbicos. A sensibilidade, a regularidade de superfície e a presença ou não de nódulos devem ser avaliadas
- O epidídimo é usualmente palpado no polo superior, como uma dilatação com formato de uma polpa digital de consistência mais macia e que se prolonga para baixo como ducto deferente
- Na avaliação testicular é importante identificar as formações venosas dilatadas, características da varicocele. Nessa pesquisa a manobra de Valsava com enchimento das veias testiculares confirma o diagnóstico

4. Avaliação laboratorial

- A propedêutica laboratorial objetiva um diagnóstico funcional, baseando-se em um tripé constituído por:
    - Determinantes hormonais em situação basal
    - Testes dinâmicos
    - Imagem

a. Determinações hormonais em situação basal

- São as dosagens hormonais solicitadas sem que o sistema endócrino esteja estimulado ou sujeito à supressão
- Determina os níveis hormonais em líquidos corporais (soro, plasma e urina)

b. Testes dinâmicos

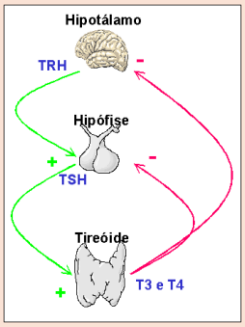
- **Teste de estímulo:** diagnóstico de hipofunção → estimula a glândula e determina sua capacidade de resposta (nível hormonal basal e após o estímulo)
- **Teste de supressão:** diagnóstico de hiperfunção → suprime o funcionamento da glândula exacerbando sua retroalimentação

c. Imagem

- Solicitados após o diagnóstico funcional bioquímico
- Deve-se evitar o **incidentaloma**, que é o achado de imagem desvinculada de qualquer repercussão clínica, o que demanda propedêutica extensa e de custo elevado

Fisiologia

Fisiologia da Tireoide

Hormônios produzidos	**- T3 (triiodotironina)** e **T4 (tiroxina)**: controlam metabolismo, crescimento e desenvolvimento **- Calcitonina** (pelas células C): reduz cálcio sérico (ação oposta ao PTH)
Ação dos hormônios	- Aumentam consumo de O_2, produção de calor, metabolismo de CHO, lipídios e proteínas - Estimulam crescimento e maturação do SNC
Síntese dos hormônios tireoidianos	O **iodo** é captado pela glândula → iodado por peroxidase → acoplado à **tirosina da tireoglobulina** → forma **T3 e T4**
Regulação  	**- Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide:** TRH (hipotálamo) → TSH (hipófise anterior) → estimula tireoide → liberação de T3 e T4. **- Feedback negativo**: T3 e T4 altos inibem TRH e TSH

Fisiologia do Pâncreas Endócrino

Ilhotas de Langerhans	- **Células β**: produzem **insulina**. - **Células α**: produzem **glucagon**. - **Células δ**: somatostatina.
Insulina	- Estimula captação de glicose pelos músculos e tecido adiposo (GLUT-4), síntese de glicogênio, proteínas e lipídios. - Inibe glicogenólise, gliconeogênese, lipólise e proteólise. - É anabólica e secretada em resposta à **hiperglicemia**.
Glucagon	- Atua em jejum: aumenta glicemia → estimula glicogenólise, gliconeogênese e lipólise. - Secretado em **hipoglicemia**.

🩸 Diabetes Mellitus

DM 1	- Destruição autoimune das células β → ausência de insulina. - Início abrupto, comum em jovens, risco de cetoacidose. - Tratamento: **insulina**.
DM 2	- Resistência à insulina + falência progressiva das células β. - Associado à **obesidade** e síndrome metabólica. - Tratamento: dieta, exercício, antidiabéticos orais/injetáveis e insulina em casos avançados.
Manifestações comuns	- Poliúria, polidipsia, perda de peso, visão turva. - Complicações crônicas: **microvasculares** (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e **macrovasculares** (IAM, AVC, doença arterial periférica)

⚖️ Obesidade

Conceito	- Excesso de tecido adiposo, geralmente com **IMC ≥ 30 kg/m²**. - É um estado de inflamação crônica de baixo grau.
Fatores regulatórios	- **Leptina** (do tecido adiposo): reduz apetite. - **Grelina** (do estômago): aumenta fome. - Hipotálamo (núcleo arqueado) regula apetite e gasto energético. - Desequilíbrio entre ingestão e gasto → obesidade.
Consequências	Aumenta risco de DM2, HAS, dislipidemia, apneia do sono, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer.

Anamnese

1. Identificação: nome completo, idade, endereço, sexo

2. Queixa principal (sintomas que levaram o paciente à consulta)

3. HMA: quando e como começou, localização, duração, intensidade, o que piora/melhora

4. HPP: alergia, doença prévia (DM, HAS, hiper ou hipotireoidismo, SOP)**, cirurgia, trauma, internação, vacinação**

5. HF: detalhamento de doenças endócrinas e metabólicas na família – **diabetes mellitus tipo 1 e 2, câncer de tireoide, doenças autoimunes endócrinas**

6. História social: alimentação (especificar dieta), **exercícios** (qual, quantificar dias e horas semanais), **tabagismo, uso de álcool** (e outras drogas)**.**

7. Revisão de sistemas:

SE: alterações de **peso** (ganho ou perda de peso), **sede** excessiva, **fome** excessiva, **fadiga / fraqueza**, alterações de **sono**, mudança na **frequência urinária**, tolerância ao **calor/frio,** alterações no **apetite, diminuição ou aumento dos pelos**, alterações no **crescimento / desenvolvimento (criança)**

SN: **cefaleia, tontura, alteração de memória, alterações na visão** (dupla, turva, perda)

SD: **pele seca** (ou outra mudança de textura), **acne, estrias, feridas que não cicatrizam**

SGI: **dor abdominal, constipação, diarreia, náuseas**

SS: alterações no **ciclo menstrual**, dificuldades na **fertilidade**, **disfunção erétil** ou **mudanças na libido**

Emocionais: **ansiedade, depressão, irritabilidade**

8. Medicamentos e suplementos (como esteroides anabolizantes): **listar nome, dose, horário de uso**

Alterações de peso: ganho ou perda inexplicados podem ser sinais de distúrbios da tireoide ou das adrenais. Fadiga: pode indicar hipotireoidismo ou insuficiência adrenal. Problemas menstruais: irregularidades no ciclo podem sinalizar síndrome dos ovários policísticos ou problemas hipofisários. Disfunções sexuais: disfunções na libido, infertilidade, podem apontar problemas hormonais. Alterações no crescimento e desenvolvimento: crescimento lento ou acelerado em crianças pode estar relacionado a problemas na glândula pituitária.

Exame físico

Ectoscopia: BEG, corada, hidratada, anictérica, acianótica

Dados vitais: sat% em ar ambiente, FC, FR, PA, peso (calcular IMC), TEC, pulsos

Inspeção geral:

- **Agitação, loquacidade, inquietude, ansiedade** (hiperfunção tireoidiana)
- **Tremores de extremidades, intolerância ao calor ou frio, cansaço fácil**
- **Bradipsiquismo, desânimo, rouquidão** (hipofunção tireoidiana)
- **Hidratação da pele, temperatura, alterações ungueais**
- Manifestações oculares: **exoftalmo, proptose, irritação conjuntival, lacrimejamento, edema subpalpebral**

Inspeção da tireoide:

- Observar alterações **forma, volume, mobilidade à deglutição, aderências, lesões nodulares**

Palpação da tireoide:

- **Tamanho, sensibilidade, consistência, mobilidade, presença de frêmito ou sopro, textura, presença de nódulos**

Abordagem anterior: examinador em frente ao paciente, palpação da glândula com os polegares. Abordagem posterior: examinador atrás do paciente, afasta externoicleidomastóideo para expor glândula à palpação da mão contralateral. Flexão do pescoço pode auxiliar exposição da glândula, por relaxar músculos do pescoço.

Mobilização da tireoide: testar mobilidade e amplitude da glândula com a deglutição a seco.

Ausculta da tireoide: estetoscópio para auscultar a glândula.

SCV: ausculta cardíaca (BNRNF 2/t ss), edema MI (mixedema pré-tibial? edema não compressível?)

SR: ausculta respiratória

✅*Esperado: a tireoide normal é indolor, tem consistência macia, superfície é lisa e não se palpa frêmito nem se ausculta sopro.*

❌*Alterações:*

- ***Dor à palpação superficial** é encontrada nas tireoidites subagudas e agudas e nas hemorragias*
- *A **pouca mobilidade** aponta para risco de processo infiltrativo neoplásico. **Sinal de alerta para o risco de malignidade: nódulos duros, pouco móveis e com contorno irregular***
- *A presença de **frêmito** ou **sopro** indica hipervascularização, usualmente presente na doença de Graves*
- *A palpação do lobo piramidal, apoiado sobre a face lateral esquerda da traqueia, com superfície irregular e consistência firme, produz a suspeita clínica de tireoidite de Hashimoto*

Diabetes mellitus

Definição

O diabetes mellitus representa um grupo de doenças metabólicas com etiologias diversas, caracterizado por **hiperglicemia**, que resulta de uma **secreção deficiente de insulina pelas células beta, resistência periférica à ação da insulina ou ambas**. A **hiperglicemia crônica** do diabetes frequentemente está associada a dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração e vasos sanguíneos.

Epidemiologia

- As duas principais etiologias são **DM2** que corresponde por **90 a 95%** dos casos e o **DM1** que corresponde a **5 a 10%**.
- A prevalência de DM varia muito entre diferentes nações e regiões, mas tem se elevado em todos os países, com **maior intensidade naqueles em desenvolvimento.**
- A **prevalência do DM2 aumenta com a idade** e, na maioria dos países, a estimativa é que em torno de **20% dos indivíduos com idade ≥ 65 anos tenham DM**.
- Como 35 a 50% dos casos de DM2 são assintomáticos ou oligossintomáticos, o diagnóstico da doença em geral é feito **tardiamente**, com um atraso estimado de pelo menos 4 a 7 anos

Pâncreas endócrino (insulina e glucagon)

As **Ilhotas de Langerhans** contêm diferentes tipos celulares, cada um responsável pela secreção de hormônios específicos

- **Células α (alfa)** → secretam **glucagon**, que **eleva a glicemia** estimulando **glicogenólise** (glicólise → glicose) e **gliconeogênese** (outros substratos → glicose) no fígado.
- **Células β (beta)** → produzem **insulina**, principal hormônio **anabólico** do organismo, responsável por **reduzir a glicemia**, estimulando **captação e armazenamento de glicose**.
- **Células δ (delta)** → produzem **somatostatina**, que **inibe a secreção de insulina, glucagon e hormônios gastrointestinais**.
- **Células PP (polipeptídicas pancreáticas)** → secretam **polipeptídeo pancreático**, envolvido na regulação da **secreção exócrina e motilidade gastrointestinal**.
- **Células ε (épsilon)** → produzem **grelina**, hormônio associado ao **controle da fome**.

Classificação

A sociedade brasileira de diabetes recomenda a classificação baseada na etiopatogenia do diabetes que compreende o diabetes tipo 1 (DM1), o diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de diabetes.

Classificação etiológica para o diabetes mellitus:

- DM 1: destruição das células beta, levando à deficiência absoluta de insulina
  - Autoimune (90 a 95%) e idiopático (5 a 10%)
- DM 2: pode variar de predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina à predominância de um defeito secretório das células beta, associado à resistência insulínica
- Outros tipos específicos
  - Defeitos genéticos da função da célula beta
    - MODY 1-14; Diabetes neonatal; DNA mitocondrial
  - Defeitos genéticos na ação da insulina

A **DM2** é a mais comum associado à **obesidade** e **envelhecimento**. Seu início é **insidioso** e é caracterizado por **resistência a insulina** e **deficiência parcial de secreção** de insulina pelas células beta e alterações na secreção de incretinas. A **DM1** é causada por **destrução das células beta** geralmente **autoimune** que leva a **deficiência na secreção de insulina**. A apresentação geralmente é **abrupta** → poliúria, polidipsia e polifagia. Quando o DM1 tem início já na vida adulta, os sintomas não se apresentam de forma clássica, como visto nas crianças; ocasionalmente, **pacientes com DM2 podem ter cetoacidose diabética (CAD) como manifestação inicial**.

Nos casos duvidosos, o diagnóstico se confirma pela dosagem de **autoanticorpos contra antígenos da célula beta e do peptídeo C**.**Autoanticorpos contra antígenos de células beta: anticorpos que o sistema imune produz contra as células beta do pâncreas (responsáveis pela produção de insulina) – a presença desses anticorpos é um indicador importante da doença autoimune, especialmente no DM 1. *Peptídeo C sérico: liberado pelo pâncreas durante a produção de insulina, sendo secretado em quantidades iguais à insulina.*

Quadro 56.2 Principais diferenças entre diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

Característica clínica	DM1	DM2
Início usual	Infância e adolescência*	A partir dos 40 anos**
Frequência relativa	5 a 10%	90 a 95%
Prevalência	0,1 a 0,3%	9 a 12%
Concordância em gêmeos idênticos	Até 50%	80 a 90%
Associação com HLA (antígenos leucocitários humanos)	Sim	Não
ICA/anti-GAD65	Geralmente presentes	Ausentes
Peptídeo C sérico	Baixo	Normal ou elevado
Obesidade ao diagnóstico	Ocasional	Frequente (80% são obesos)
Sintomas clássicos	Quase sempre presentes	50% dos pacientes são assintomáticos
Complicação aguda mais característica	Cetoacidose diabética	Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica
Tratamento medicamentoso inicial	Insulina	Hipoglicemiantes orais

Diabetes mellitus 1

Conceito DM1

- É causado por **deficiência absoluta de insulina**, consequente à **destruição autoimune ou idiopática das células beta pancreáticas**.
- Geralmente o **IMC é normal**, mas a presença de sobrepeso ou obesidade não exclui o diagnóstico.

Epidemiologia DM1

- Predomina em crianças e adolescentes com pico entre 10 a 14 anos

Sinais e sintomas DM1

- **Poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicada, fraqueza, fadiga, mudanças de humor, náuseas e vômitos**

  Explicações:
  - Poliúria: excesso de glicose na urina atrai água, aumentando o volume urinário e a frequência
  - Polidipsia: o organismo tenta eliminar o excesso de glicose através da urina, o que leva maior sede
  - Polifagia: as células do corpo não conseguem utilizar a glicose como fonte de energia, o que faz sentir fome
  - Perda de peso: a falta de utilização da glicose como energia + aumento da frequência urinária, pode levar a perda de peso

Etiologia DM1

- O DM1A pode ter herança **monogênica** ou, mais frequentemente, **poligênica**.
- A forma monogênica pode se apresentar isoladamente ou associada a duas raras condições: a síndrome poliglandular autoimune do tipo 1 (SPA-1) e a síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, ligadas ao X)

Fisiopatologia DM1

- O processo de destruição das células beta é desencadeado pela agressão por fatores ambientais como infecções virais em indivíduos que são geneticamente suscetíveis.
- **Polimorfismos no complexo antígeno leucocitário humano**, localizado no cromossomo 6, são os principais responsáveis pela maior suscetibilidade genética para o DM1, seguidos de **polimorfismos do gene da insulina** e, em terceiro lugar, por **polimorfismos no gene de uma fosfatase específica dos linfócitos**.

- Contudo, somente 5% dos indivíduos com alelos de alto risco desenvolvem DM1, ressaltando a importância de outros fatores genéticos e não genéticos.
- Geralmente a agressão inicial ocorre indiretamente por anticorpos produzidos contra os antígenos virais que acabam lesionado as células beta por **mimetismo celular** entre os antígenos virais e os antígenos dessas células.
- A hiperglicemia permanente se manifesta quando 90% das ilhotas são destruídas.
- Alguns autoanticorpos foram identificados como marcadores da destruição autoimune da célula beta:
    - Autoanticorpos anti ilhotas (ICA) e anti insulina (IAA)
    - Antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti GAD)
    - Antitirosinofosfatases IA-2 e IA-2b
    - Antitransportador de zinco 8 (anti-Znt8)
- Em adultos que desenvolvem DM1, o **anti GAD tem maior sensibilidade**.
- Entre os fatores ambientais que poderiam participar no desenvolvimento do DM1, incluem-se **infecções virais** (rubéola congênita, enterovírus, parotidite e sarampo), **deficiência de vitamina D** e **exposição precoce ao leite bovino e ao trigo**
- DM1 idiopático ou DM tipo 1B inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediados.

Diabetes autoimune latente em adultos (LADA)

- Nessa forma autoimune a velocidade da destruição das células beta pancreáticas é mais **lenta** que o normal. Geralmente o diagnóstico é entre **30-50 anos** independente do uso de insulina e apresenta características clínicas mais semelhantes aos indivíduos com DM2.
- É uma forma híbrida de DM que compartilha **características tanto do DM1** (p. ex., marcadores de autoimunidade) **como do DM2** (p. ex., excesso de peso e resistência à insulina).
- A Sociedade de Imunologia do Diabetes (IDS) define LADA pelo **início de diabetes na idade adulta (> 30 anos), independência de insulina por pelo menos 6 meses após o diagnóstico e presença de pelo menos um autoanticorpo contra células beta positivo**
- O **anti-GAD** é marcador mais sensível no LADA, estando positivo em cerca de 90% dos casos ao diagnóstico

Diabetes mellitus 2

Conceito DM2

- Surge habitualmente **após os 40 anos** de idade, e a maioria dos pacientes (cerca de 80%) é **obesa**. Contudo, nos últimos anos, tem sido observado com frequência em indivíduos mais jovens. A **síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH)** é a complicação aguda clássica do DM2 e implica elevada mortalidade.
- Aproximadamente **70 a 90%** dos pacientes com DM2 têm também a **síndrome metabólica.**

Síndrome metabólica

- Aglomerado de fatores que implicam risco cardiovascular elevado: **dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica, tolerância alterada à glicose ou diabetes e hipertensão.**
- **Para o diagnóstico da síndrome metabólica é realizado:** circunferência abdominal, pressão arterial e exames para medir as concentrações de glicose e gordura no sangue em jejum.
    Alto risco CV:
    - CA: ≥ 102 em homens ou ≥ 88 em mulheres
    - PA: **≥ 130/85 mmHg**
    - GJ: **≥ 100 mg/dl**
    - Triglicérides: **≥ 150 mg/dl**
    - HDL (colesterol bom): ≤ 40 mg/dl nos homens ou ≤ 50 mg/dl nas mulheres

Fisiopatologia DM2

Os principais mecanismos que levam à hiperglicemia no DM2 são:

- **Resistência periférica** à ação insulínica nos adipócitos e, principalmente, no músculo esquelético
- **Secreção deficiente** de insulina pelo pâncreas
- **Aumento da produção hepática de glicose**, resultante da resistência insulínica no fígado

Fatores de risco para DM 2

- Obesidade é o mais importante. A incidência de DM2 é cinco vezes maior em pacientes com síndrome metabólica em comparação a um grupo de pacientes sem a síndrome.
- História familiar de diabetes (pais ou irmãos com diabetes)
- Raça / etnia (negros, hispânicos)

- Idade ≥ 40 anos
- Diagnóstico prévio de intolerância à glicose
- Hipertensão arterial
- Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl ou triglicerídeos > 250 mg/dl)
- Diabetes mellitus gestacional ou macrossomia fetal
- Tabagismo
- Sedentarismo
- SOP

Diabetes mellitus tipo 2 com tendência à cetose

- É um subgrupo de pacientes, na maioria **negros** ou **hispânicos** e **obesos**, que apresentam **CAD como manifestação inicial** do DM
- Dentro de poucos meses, a insulinoterapia pode ser interrompida, e os pacientes, tratados com hipoglicemiantes orais ou apenas com dieta
- É considerada um subgrupo do "diabetes com tendência à cetose", que engloba um **grupo heterogêneo** de pacientes, classificados pelo sistema Aβ conforme a **presença ou não de autoanticorpos (A), especialmente anti-GAD65 e anti-IA2** (A+ ou A–, respectivamente), e a **reserva funcional das células beta pancreáticas (β), avaliada pela dosagem de peptídeo C** em jejum e após estímulo com 1 mg de glucagon
- Esses pacientes **não possuem autoanticorpos**, geralmente são obesos com idade média de 40 anos e na maioria negros ou hispânicos e é mais comum em homens

Defeitos genéticos da função da célula beta

a. Diabetes no adulto jovem - MODY

Critérios clássicos:

- Início **antes dos 25 anos** em pelo menos um membro da família
- Diabetes em **duas gerações consecutivas**
- **Ausência de autoanticorpos** das células beta
- **Ausência de sinais de residência a insulina** - secreção endógena de insulina sustentada evidenciada por peptídeo C detectável (> 0,6 ng/ dℓ) após 5 anos do diagnóstico de DM

Etiologia:

- Resulta de **mutações** em genes envolvidos no desenvolvimento e na função das células beta, herança autossômica dominante.

- Existem **14 subtipos de MODY** que diferem na apresentação clínica de idade de início e padrão de hiperglicemia e nas manifestados extrapancreáticas e formas de tratamento

Epidemiologia:

- No Brasil, existem descrições de algumas famílias portadoras das formas MODY 2 e MODY 3, sendo MODY 1 o menos comum desses três tipos

Características clínicas:

- Os pacientes podem apresentar sobreposição de **traços tanto do DM1 quanto do DM2**, principalmente no início da doença, dificultando a identificação e a classificação do MODY
- A maioria dos pacientes com MODY tem **peso normal**
- MODY 1 e MODY 3: defeito secretório de insulina e a hiperglicemia tendem a se agravar com o tempo
- MODY 3: glicosúria renal, baixos níveis de proteína C reativa e risco cardiovascular aumentado. É comum a doença renal do diabetes e a retinopatia diabética
- MODY 2: hiperglicemia leve, assintomática e estável; raramente desenvolvem complicações microvasculares e, em geral, não requerem terapia farmacológica para tratar a hiperglicemia

Diagnóstico: realizado por testes genéticos de sequenciarão direta do gene

Quadro 56.7 Comparação das características do MODY com diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

	DM1	DM2	MODY
Idade ao diagnóstico (*anos*)	Maioria < 25, mas pode ocorrer em qualquer idade	Tipicamente > 25, mas a incidência está aumentando em adolescentes, em paralelo com taxas crescentes de obesidade em crianças e adolescentes	Maioria < 25
Peso	Geralmente magros, mas com epidemia de sobrepeso e obesidade, no momento do diagnóstico, é cada vez mais comum o excesso ponderal	Cerca de 80% acima do peso	Similar à população geral
Autoanticorpos	Presentes	Ausentes	Ausentes
Dependência de insulina	Sempre	Ocasional	Ocasional (sobretudo MODY 1 e 3)
Sensibilidade à insulina	Normal, quando controlado (pode estar diminuída, se houver obesidade ou síndrome metabólica)	Diminuída	Normal (mas pode diminuir se o paciente for obeso)
História familiar de diabetes	Infrequente (5 a 10%)	Frequente (75 a 90%)	Multigeracional (> 2 gerações)
Risco de cetoacidose diabética	Alto	Intermediário	Baixo

b. Diabetes mellitus neonatal

- O DMN é definido como **hiperglicemia mantida com início antes dos 6 meses de idade**. Pode ser **permanente** ou **transitório** quando entra em remissão nos primeiros anos mas existe a possibilidade de recorrer tardiamente

Defeitos genéticos na ação da insulina

a. Mutações no receptor insulínico

- O leprechaunismo (**síndrome de Donohue**) e a **síndrome de Rabson Mendenhall** são duas **síndromes pediátricas** associadas a mutações no gene do receptor da insulina, com na função desse receptor e resistência insulínica extrema.

b. Diabetes lipoatrófico

- É caracterizado por residência insulínica grave e hiperinsulinemia, associadas a lipoatrofia, lipodistrofia, DM e hipertrigliceridemia.
- A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) ou síndrome de **Berardinelli-Seip** é uma rara doença autossômica recessiva.
- A escassez de tecido adiposo subcutâneo confere aos pacientes uma aparência musculosa característica **(pseudo hipertrofia muscular)**, com **proeminência das veias subcutâneas superficiais** (flebomegalia)
- Durante a evolução da doença, os pacientes apresentam **hipertrigliceridemia** (que pode ser grave e levar a episódios recorrentes de pancreatite), **resistência à insulina** e **DM de difícil controle**, resultando em morbimortalidade prematura
- A lipodistrofia parcial familiar, também conhecida como síndrome de Dunnigan ou de Kobberling-Dunnigan, é menos rara que a LGC. Ela se manifesta por lipoatrofia parcial, com acúmulo de gordura na face e na vulva, tem herança autossômica dominante e é causada por mutações em um gene

Doenças do pâncreas exócrino

- Pancreatectomia ou qualquer doença pancreática podem causar diabetes, sendo a causa mais comum a pancreatite crônica etílica.
- DM é a comorbidade mais comum em pacientes portadores de fibrose cística

Endocrinopatias

- Alguns hormônios como **GH, cortisol, glucagon e as catecolaminas antagonizam a ação da insulina nos tecidos periféricos e no fígado.**

Por isso, doenças que cursem com produção excessiva desses hormônios (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma etc.) podem cursar com diabetes

Diabetes induzido por fármacos ou produtos químicos

- Medicamento como os **tiadízidcos**
- Hiperglicemia também pode resultar de medicamentos que antagonizem a ação periférica da insulina ou induzam resistência insulínica como os **glicocorticoides, ácido nicotínico e inibidores de protease**
- Hiperglicemia tem sido também relacionada com o uso de **antipsicóticos atípicos**, sobretudo olanzapina e clozapina. Ela tem sido atribuída à piora da resistência à insulina, devido a ganho de peso e hiperprolactinemia

Infecções

- Alguns vírus têm sido associados à **destruição da célula beta**.
- Diabetes ocorre em cerca de 20% dos pacientes com **rubéola congênita**

Diabetes pós transplantes

- Diabetes de início recente pós-transplante é o termo mais utilizado para descrever os indivíduos que desenvolvem diabetes após transplante de órgãos sólidos
- Ocorre **resistência insulínica e menor secreção de insulina** pelas células beta
- Os principais fatores de risco são o uso de **glicocorticoides** e **imunossupressores**
- A maneira ideal de dar o diagnóstico de DM nesses pacientes é quando a dose da terapia imunossupressora está estável e na ausência de infecção.
- Dos exames laboratoriais, o teste padrão-ouro é o **TOTG**.
- A insulina é a terapia de escolha em ambiente hospitalar e, após a alta, o tratamento deve ser individualizado

Diagnóstico DM1 e DM2

1. Clínico

- Os sintomas clássicos do DM:
  - **Poliúria, polidipsia e polifagia**, **associadas à perda ponderal são bem mais característicos do DM1**. No entanto, a obesidade não descarta esse diagnóstico.
  - No DM2 50% dos pacientes desconhecem ter a doença por serem **assintomáticos** ou **oligossintomáticos**, apresentando mais comumente **sintomas inespecíficos, como tonturas, dificuldade visual, astenia e/ou câibras**. **Vulvovaginite de repetição** e **disfunção erétil** podem ser, também, os sintomas iniciais. Cerca de 80% dos pacientes têm **excesso de peso**.

2. Laboratorial

- A menos que haja um diagnóstico clínico claro (p. ex., paciente em crise hiperglicêmica ou com sintomas clássicos de hiperglicemia e glicose aleatória de > 200 mg/dℓ), o diagnóstico requer **2 resultados anormais de GJ, HbA1c ou glicemia de 2 horas no TOTG da mesma amostra ou em 2 amostras de teste separadas**.
  - Se um paciente tiver **resultados discordantes de 2 testes diferentes**, deve ser **repetido o teste que estiver acima do valor do ponto de corte para o diagnóstico**.

Quadro 56.11 Critérios diagnósticos para o diabetes melito.

1. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ (7,0 mmol/ℓ)*a

ou

2. Glicemia de 2 horas ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) durante o TOTG 75 g-2 horas*

ou

3. HbA1c ≥ 6,5% (48 mmol/mol)*b

ou

4. Glicemia ao acaso > 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica

Glicemia em jejum

- **GJ: 2 valores ≥ 126 mg/dℓ**, obtidos em dias diferentes, são suficientes para estabelecer o diagnóstico de diabetes melito. Níveis entre **100 e 125 mg/dℓ caracterizam a GJ alterada**, nessa situação, os pacientes devem ser submetidos a um **TOTG**.
    - A **hiperglicemia inequívoca (GJ > 250 a 300 mg/dℓ) com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM torna desnecessária a repetição do exame** em um outro dia para confirmação do diagnóstico da doença.

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

- Coleta-se amostra de sangue para a dosagem da GJ, administram-se 75g de glicose anidra (dextrosol), dissolvidos em 250 a 300 mℓ de água. Após 2 horas, obtém-se uma nova amostra para medir a glicemia. O TOTG deve ser realizado pela **manhã, após 8 a 14 horas de jejum** e pelo menos **3 dias de dieta sem restrição de carboidratos** (ingestão superior a 150 g/dia).
- Indicação:
    - DX de DM (quando a GJ propiciar resultados dúbios)
    - DX do diabetes gestacional
    - DX do diabetes pós-transplante
    - Pacientes com GJ alterada (GJ ≥ 100 e < 126)

Hemoglobina glicada (HbA1c ou A1C)

❗ Na avaliação do tratamento, a dosagem da HbA1c deve ser realizada 2 vezes por ano em pacientes com controle glicêmico estável e dentro dos objetivos do tratamento. Uma avaliação mais frequente (a cada 3 a 4 meses) está indicada quando o controle glicêmico ideal ainda não tiver sido alcançado.

- Representa 4 a 6% da hemoglobina total. Os valores da HbA1c refletem a **média das glicemias durante os últimos 2 a 3 meses**, que é o tempo de sobrevida das hemácias. Quanto **maior a concentração de glicose plasmática e maior o período de contato, maior a percentagem da HbA1c**
    - Situações que encurtam a sobrevida das hemácias, como anemia hemolítica e estados hemorrágicos resultam em valores baixos de HbA1c, enquanto as que aumentam a sobrevida das hemácias como anemias por carência de ferro, vitamina B12 ou folato cursam com HbA1c elevada
    - Altas doses de vitaminas C e E levam a resultados falsamente diminuídos, por inibir a glicação da hemoglobina, enquanto uremia, hipertrigliceridemia, alcoolismo crônico resultam em valores falsamente elevados

Quadro 56.15 Condições que levam a valores falsamente anormais para a HbA1c.

Falsa elevação da HbA1c

- Insuficiência renal crônica
- Hipertrigliceridemia
- Álcool
- Esplenectomia
- Deficiência de ferro
- Toxicidade por chumbo
- Toxicidade por opiáceos

Falsa diminuição da HbA1c

- Qualquer condição que diminua a meia-vida das hemácias (anemia hemolítica, esferocitose, eliptocitose, lise desencadeada por deficiência de G6PD)
- Perda de sangue (aguda ou crônica)
- Transfusão de sangue recente
- Gravidez ou parto recente
- Altas doses de vitamina C ou E (1 g/dia)
- Hemoglobinopatias (não com HPLC)
- Hemoglobina F (com imunodetecção)
- Dapsona

- Outros fatores que podem afetar a glicação da hemoglobina independentemente da glicemia incluem o tratamento para HIV com certos medicamentos, idade, raça/etnia, gravidez (segundo e terceiro trimestres)
- A quantificação da HbA1c não deve ser feita em pacientes com hemoglobinopatias
- Convém também ressaltar que há diferenças étnicas e raciais que influenciam a capacidade de glicação da hemoglobina.

- Ela é considerada o **padrão-ouro** na avaliação do controle glicêmico, devendo ser realizada a cada 3 a 4 meses
- Cada redução de 1% no valor absoluto da A1C diminui em 35% o risco de complicações microvasculares
- **HbA1c ≥ 6,5% (48 nmol/ mol) já é considerado diabético**. A escolha desse ponto de corte de 6,5% baseou-se no maior risco de ocorrência de retinopatia diabética a partir desse valor

Achados laboratoriais	Categoria
GJ de 70 a 99 mg/dℓ	Normal
GJ ≥ 100 e < 126 mg/dℓ	Glicemia de jejum alterada
GJ ≥ 126 mg/dℓ (em duas ocasiões)	Diabetes melito
Glicemia ao acaso > 200 mg/dℓ + GJ ≥ 126 mg/dℓ (em paciente sintomático)	Diabetes melito
Glicemia de 2 horas no TOTG ≥ 140 e < 200 mg/dℓ	Tolerância diminuída à glicose
Glicemia de 2 horas no TOTG ≥ 200 mg/dℓ	Diabetes melito
HbA1c entre 5,7 e 6,4%	Pré-diabetes
HbA1c ≥ 6,5%	Diabetes melito

- A **frutosamina** é uma **proteína glicada**, constituída de albumina, que reflete o controle glicêmico nos **últimos 7 a 14 dias** → usada como um método alternativo para avaliar o controle glicêmico dos pacientes que tenham condições que alterem os valores da HbA1c **(hemoglobinopatias)** ou quando se queira avaliar mudanças a curto prazo no controle glicêmico (p. ex., durante a gravidez).
- **Glicosúria:** costuma surgir apenas com **glicemias > 180 mg/dℓ**
- **Pesquisa de corpos cetônicos:**
  - β-OHB < 0,6 mmol/ℓ → normal
  - Valores > 1 mmol/ℓ → hipercetonemia
  - Valores > 3 mmol/ℓ → CAD
- **Dosagem do peptídeo C:** a capacidade secretória do pâncreas pode ser analisada por meio da dosagem no plasma do peptídeo C. Como ponto de corte para classificar os pacientes, deve ser considerado:
  - Níveis do peptídeo C > 0,9 ng/mℓ → basal
  - > 1,8 ng/mℓ após glucagon → indicam uma reserva de insulina compatível com DM2. Valores inferiores confirmam o diagnóstico de DM1
- **Dosagem dos autoanticorpos contra a célula beta:** encontrados no DM1A e no LADA. O autoanticorpo de **maior utilidade é o anti-GAD65**. Ele está presente em cerca de 80% dos casos de DM1 de instalação recente e ainda é detectado em 50% dos pacientes após 10 anos de diagnóstico

Diretriz – SBD

1. Classificação do diabetes

R1 – O **diagnóstico diferencial** entre DM1 e DM2 DEVE SER CONSIDERADO apenas em **bases clínicas**. Exames complementares específicos só são necessários quando há dúvidas em relação ao diagnóstico.

– Em adultos jovens, a apresentação clínica nem sempre é suficiente para classificação do DM, pois pode haver sobreposição significativa das características clínicas de DM1 e DM2 nesta faixa etária

Quadro 2: Apresentações que necessitam diagnóstico diferencial entre DM 1 e DM 2 com exames complementares

• Apresentação clínica insidiosa em crianças e adolescentes, especialmente com acantose nigricans, obesidade e disglicemia leve.
• Apresentação abrupta em adultos, especialmente sem hiperglicemia prévia recente, sem fator desencadeante para hiperglicemia (como medicamentos hiperglicemiantes ou infecções), sem obesidade e/ou com história de autoimunidade pessoal ou familiar.
• Necessidade de início de insulinoterapia nos primeiros anos após o diagnóstico em adultos para controle glicêmico adequado.
• Cetoacidose diabética ao diagnóstico em adultos, evoluindo subsequentemente com baixas doses de insulina, especialmente em associação com obesidade.

R2 – Em casos de **suspeita clínica de DM1** em adultos É RECOMENDADO a **solicitação de autoanticorpos**. O resultado positivo confirma o diagnóstico de DM1

– A dosagem de autoanticorpos e do peptídeo C são úteis em casos de DM em que haja dúvidas quanto à classificação

– Como a dosagem de anticorpos é mais disponível para uso clínico, ao contrário dos testes genéticos, é razoável indicar inicialmente a dosagem de autoanticorpos nos casos em dúvida diagnóstica

– O anticorpo mais frequentemente positivo em adultos é **anti GAD**.

– Logo após o início da insulinoterapia (5 a 7 dias), os pacientes desenvolvem **anticorpos contra a insulina exógena**, podendo haver interferência no teste do anticorpo anti-insulina, o que limita o uso para a classificação do DM.

R3 – Em caso de **dúvida diagnóstica** quanto à classificação do DM com autoanticorpos negativos, é RECOMENDADA, a **dosagem de peptídeo C** randômico que se estiver < 0,6 ng/ ml, no paciente com cinco anos ou mais de duração do DM, a classificação deverá ser DM tipo 1B. Caso o peptídeo C esteja > 0,6 ng/ml, DM2 ou diabetes monogênico devem ser considerados

– A avaliação da função secretória das células ß pancreáticas com a dosagem de peptídeo C pode auxiliar na classificação correta do DM pois geralmente pacientes com **DM1 apresentam perda da capacidade de secreção de insulina** e pacientes com **DM2 e diabetes monogênico apresentam maior capacidade secretória**.

– Mas pacientes com DM1 de curta duração (< 5 anos de doença) podem apresentar função residual significativa das células ß pancreáticas. Já pacientes com DM2 de longa duração podem apresentar comprometimento significativo da secreção de insulina, pela própria história natural da doença

– Na **suspeita de DM1 o tratamento com insulina deve ser iniciado imediatamente, independentemente da confirmação laboratorial do diagnóstico**

– A dosagem do **peptídeo C** deve ser efetuada com o diabetes razoavelmente controlado, na ausência de hipoglicemias (glicemias > 100 mg/dL, de preferência) ou glicemias acima de 200 mg/dL. Deve ser realizada fora do jejum, em qualquer horário do dia.

R4 – É RECOMENDADO que pessoas **adultas com diabetes e anticorpos positivos**, as quais **não necessitam de insulina por pelo menos 6 meses** após o diagnóstico, sejam classificadas como tendo diabetes autoimune latente do adulto (**LADA**).

Para o diagnóstico de LADA:

1) Idade de diagnóstico > 30 anos

2) Anticorpos positivos

3) Ausência de necessidade de insulina por pelo menos 6 meses após o diagnóstico.

O anticorpo mais usado para o diagnóstico é o anti-GAD, pois é o mais frequente em adultos.

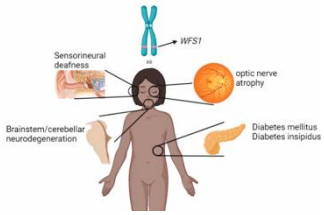
R5 – É RECOMENDADO suspeitar de **diabetes monogênico (MODY)** em pacientes com **hiperglicemia de início antes dos 25 anos de idade, com diabetes surgindo na família antes dos 25 anos em duas ou três gerações**. Os autoanticorpos devem ser negativos e o peptídeo C > 0,6 ng/mL, após 5 anos do diagnóstico de DM. A forma monogênica mais comum de DM é o diabetes tipo MODY autossômico dominante.

R6 – É RECOMENDADO o **rastreamento genético** associadas ao **diabetes neonatal para todas as crianças com hiperglicemia detectada antes dos 6 meses** de idade, sem causa secundária evidente. Lembrando que a DMN é caracterizado por início de hiperglicemia persistente nos primeiros seis meses de vida e geralmente é causado por mutação em um único gene associado à secreção de insulina pelas células pancreáticas

– Para diagnóstico de DM neonatal, outras causas de hiperglicemia neonatal devem ser descartadas, como medicações (ex: corticóide), sepse, uso de nutrição parenteral. Após a exclusão desses fatores, testes genéticos devem ser recomendados

– O diagnóstico adequado permite aconselhamento genético familiar e permite mudanças no tratamento, já que em cerca de 90% das crianças com mutações ativadoras nos genes dos canais de potássio pode ser feita a alteração de insulina para **sulfonilureia**.

R7 – Para crianças com **DM surgido antes dos 16 anos** associado a diabetes insipidus, atrofia óptica e surdez, é RECOMENDADO realizar te**ste genético para síndrome de Wolfram**.



– A Síndrome de Wolfram cursa com DM, atrofia óptica, surdez neurossensorial e diabetes insipidus.

– Geralmente a DM é a primeira manifestação e depois vem a perda visual. Esta condição pode ser diagnosticada equivocadamente como DM1, e a alteração visual pode ser atribuída à retinopatia.

R8 – Geralmente a DM é a primeira manifestação e depois vem a perda visual. Esta condição pode ser diagnosticada equivocadamente como DM1, e a alteração visual pode ser atribuída à retinopatia. Teste genético para diagnóstico de diabetes mitocondrial é RECOMENDADO em casos de DM com surdez ou oftalmoplegia progressiva, de herança materna.

R9 – Para pessoas com **cetoacidose ao diagnóstico de DM**, com evolução subsequente para **baixa ou nenhuma necessidade de insulina**, É RECOMENDADO a **dosagem do peptídeo C e de autoanticorpos associados ao DM**, especialmente na presença de obesidade e sinais clínicos de resistência à insulina.

– Pacientes com autoanticorpos positivos devem ser classificados como DM1. Pacientes com anticorpos negativos e função residual de célula beta geralmente apresentam curso clínico compatível com DM2, enquanto pacientes sem função residual podem ter DM1 idiopático, distúrbios do desenvolvimento pancreático ou DM fulminante.

R10 – É RECOMENDADO que casos de pacientes com **DM, anticorpos negativos e outras doenças pancreáticas** sejam classificados como **DM secundário a doenças pancreáticas** (diabetes 3c).

R11 – Em pessoas com DM que apresentem **perda de gordura corporal** generalizada ou parcial, deve-se suspeitar de **lipodistrofias herdadas ou adquiridas**. A prega cutânea em coxa < 22mm (mulheres) e < 10 mm (homens) sugere o diagnóstico. A DM pode estar associado a síndromes lipodistróficas, que constituem um grupo heterogêneo de doenças raras que cursam com perda do tecido adiposo na ausência de privação nutricional ou estado catabólico. A forma mais comum de lipodistrofia é adquirida e **associada ao HIV**.

2. Diagnóstico de diabetes mellitus

- É estabelecido pela identificação de hiperglicemia. Os testes laboratoriais para o diagnóstico de DM devem ser feitos em todos os indivíduos com sintomatologia sugestiva de diabetes, e em indivíduos assintomáticos com risco aumentado de desenvolver essa condição.

Sinais e sintomas TÍPICOS de hiperglicemia

- Poliúria
- Polidipsia
- Polifagia
- Perda de peso inexplicada
- Desidratação

Sinais e sintomas SUGESTIVOS de hiperglicemia

- Noctúria
- Visão turva
- Cansaço
- Infecções recorrentes (Candidíase e Periodontite)
- Má cicatrização de feridas
- Albuminúria transitória em pacientes com DM1 com menos de 5 anos de doença

R1 – Critérios diagnósticos para DM:

- ✓ Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl
- ✓ HbA1c maior ou igual a 6,5%
- ✓ TOGO - 1h maior ou igual a 209 mg/dl ou a glicemia no TOGO - 2h maior ou igual a 200 mg/dl.

– Se somente um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação. Um estudo mostrou uma relação contínua entre níveis glicêmicos e desenvolvimento de retinopatia diabética. O uso de HbA1c para o diagnóstico tem baixa sensibilidade mas alta especificidade comparado ao TOTG 2h

❗ Indivíduos afro podem ter HbA1c mais elevada do que o esperado para o perfil glicêmico, com testes falso-positivos para diagnóstico de DM

R2 – Na presença de **sintomas típicos de hiperglicemia**, É RECOMENDADO que o diagnóstico seja estabelecido quando houver **glicemia plasmática ao acaso maior ou igual a 200 mg/dl.**

Tabela 1. Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM e pré-diabetes.

Critérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl) + sintomas	-	-	≥ 200
Glicemia de 1 hora no TTGO (mg/dl)	< 155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2 horas no TTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

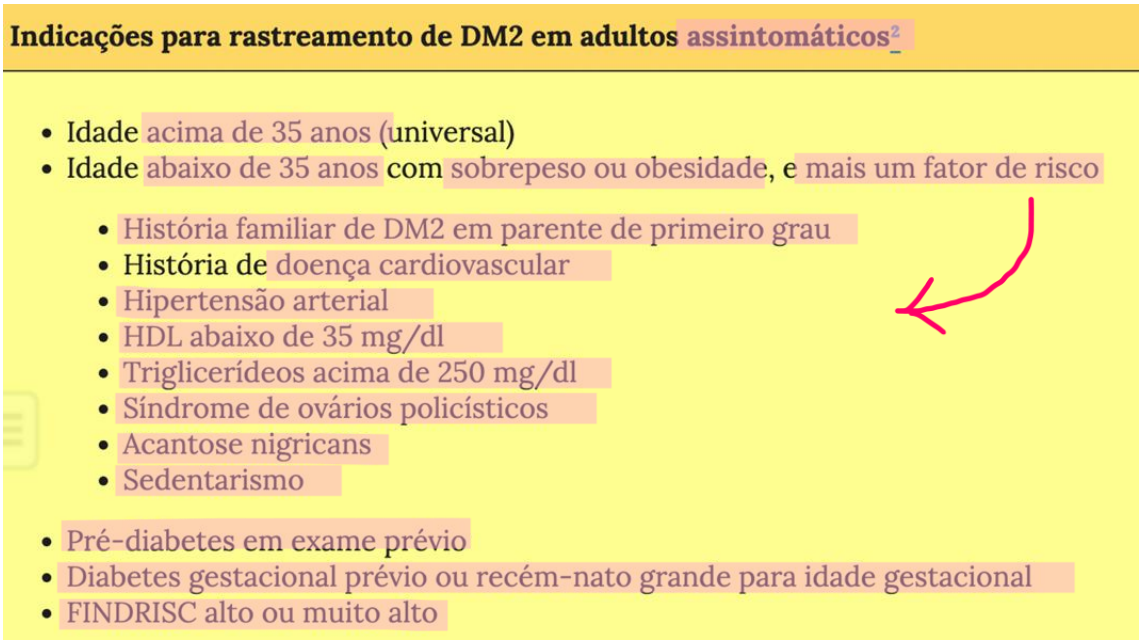
R3 – É RECOMENDADO estabelecer o **diagnóstico de DM** se houver **glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/ dl** e **HbA1c maior ou igual a 6,5%, simultaneamente**. - A confirmação do diagnóstico de DM com dois exames alterados em uma única amostra apresentou alto valor preditivo positivo para subsequente diagnóstico de diabetes e foi fortemente associada a desfechos clínicos, sendo capaz de identificar pacientes em risco.

R4 – Quando indicada a realização de TTGO, é **recomendado o uso de TTGO-1h para diagnóstico de DM2 e detecção de pré diabetes**, por ser superior e mais prático do que o TTGO-2h.

R5 – No TTGO-1h, É RECOMENDADO utilizar, como ponto de corte para diagnóstico de DM2, a glicemia maior ou igual a 209 mg/dl; e, para detecção de pré-diabetes, glicemia maior ou igual a 155 mg/dl

3. Rastreamento para DM2

R6 – É RECOMENDADO o **rastreamento de DM2** para todos os **indivíduos com idade maior ou igual a 35 anos** e para **adultos com sobrepeso ou obesidade, que tenham pelo menos um fator de risco adicional para DM2**, e ou que apresentem FINDRISC alto ou muito alto.


Indicações para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos[2]
Idade acima de 35 anos (universal)
Idade abaixo de 35 anos com sobrepeso ou obesidade, e mais um fator de risco
História familiar de DM2 em parente de primeiro grau
História de doença cardiovascular
Hipertensão arterial
HDL abaixo de 35 mg/dl
Triglicerídeos acima de 250 mg/dl
Síndrome de ovários policísticos
Acantose nigricans
Sedentarismo
Pré-diabetes em exame prévio
Diabetes gestacional prévio ou recém-nato grande para idade gestacional
FINDRISC alto ou muito alto

- Em **crianças** deve pesquisar bianualmente, a partir dos 10 anos de idade ou no início da puberdade, quando houver sobrepeso (IMC > 85o percentil para idade e sexo ou peso, 120% do ideal para a altura) e dois ou mais dos seguintes fatores de risco:
    - História familiar de DM2 em parentes em primeiro e segundo graus
    - Determinadas raças ou etnias (índios norte americanos, negros, latino-americanos etc.)
    - Sinais de resistência insulínica ou condições associadas à resistência insulínica (acantose nigricans, hipertensão,

dislipidemia, SOP ourecém-nascido com baixo peso para a idade gestacional)
- História materna de DM ou DMG na gestação da criança.

R7 – É RECOMENDADO utilizar a **glicemia de jejum e/ou a HbA1c** como primeiros testes de rastreamento de DM2. Idealmente, as medidas de GJ e HbA1c devem ser realizadas simultaneamente para rastreamento inicial de DM2, em locais com viabilidade financeira e disponibilidade técnica total.

R8 – Em **adultos com pré-diabetes**, definido previamente por glicemia de jejum e HbA1c, É RECOMENDADO a **realização adicional do TTGO-1h para diagnóstico de casos de DM2 não anteriormente detectados** (se maior ou igual a 209 mg/dl) ou para predizer risco futuro de DM2 (se maior ou igual a 155 mg/dl e menor do que 209 mg/dl).

R9 – No rastreamento do DM2, se houver **glicemia de jejum menor a 100 mg/dl e HbA1c menor que 5,7% em pessoas com 3 ou mais fatores de risco ou FINDRISC alto/muito alto**, É RECOMENDADO realizar o **TTGO-1h para complementar a investigação de DM e pré-diabetes**.

R10 – No rastreamento inicial do DM2, caso haja glicemia de jejum menor que 100 mg/dl e HbA1c menor que 5,7%, em pessoas com menos de 3 fatores de risco, e com FINDRISC baixo a moderado, NÃO É RECOMENDADO realizar testes adicionais para detecção de DM2 ou pré diabetes.

R11 – Após o rastreamento inicial para DM2, É RECOMENDADO que pessoas com **glicemia de jejum e HbA1c normais, e menos de 3 fatores de risco, ou FINDRISC baixo a moderado, sejam reavaliadas após 3 anos**

R12 – Após o rastreamento inicial para DM2, É RECOMENDADO que pessoas **assintomáticas, com glicemia de jejum e HbA1c normais, e 3 ou mais fatores de risco, ou FINDRISC alto/muito alto sejam reavaliadas em 12 meses**

R13 – Após o rastreamento inicial para DM2, É RECOMENDADO que pessoas com **pré-diabetes sejam reavaliadas após 12 meses**

R14 – Após o rastreamento inicial para DM2, É RECOMENDADO que pessoas com apenas **um exame laboratorial com critério para DM, sem outros exames alterados, sejam reavaliadas em 6 meses**

Tabela 3. Frequência de repetição do rastreamento de DM2 conforme a situação clínica apresentada na investigação inicial

Situação clínica	Frequência de rastreamento de DM2
Pessoas sem sintomas e com apenas um exame preenchendo critérios para DM.	Semestral
Pessoas com pré-diabetes confirmada.	Anual
Pessoas com exames normais e ≥ 3 fatores de risco.	Anual
Pessoas com exames normais e FINDRISC alto/muito alto.	Anual
Pessoas com exames normais e < 3 fatores de risco.	Trianual
Pessoas com exames normais e FINDRISC baixo/moderado.	Trianual

R15 – É RECOMENDADO fazer **rastreamento para DM nos indivíduos que apresentam comorbidades relacionadas ao diabetes secundário**, como endocrinopatias e doenças pancreáticas, com infecção pelo HIV ou na vigência de condições frequentemente associadas ao DM, como a doença hepática esteatótica metabólica

R16 – É RECOMENDADO que pacientes que irão iniciar medicações com potencial efeito hiperglicemiante, como glicocorticoides ou antipsicóticos, sejam **rastreados para DM antes e após o início do tratamento**. O uso de antipsicóticos tem sido associado ao risco de DM através de mecanismos diretos (alteração da sensibilidade e da secreção de insulina) ou indiretos (ganho de peso). Os fármacos mais associados a esse risco são: clorpromazina, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona

R17 – É RECOMENDADO realizar **triagem de DM2 em crianças e adolescentes a partir de 10 anos de idade ou após o início da puberdade, quando houver sobrepeso / obesidade e pelo menos um fator de risco adicional para DM2**.

O desenvolvimento de RI também é associado a fatores genéticos e à etnia, com sensibilidade à insulina 30% menor em afroamericanos do que em caucasianos, o que explica a maior prevalência de DM2 nessa população

Indivíduos com sobrepeso que tenham irmãos jovens com DM2 têm risco quatro vezes maior de intolerância à glicose do que outras crianças com sobrepeso sem DM2

A presença de baixo peso ao nascer também aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta

Crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, o que justifica a necessidade de rastreamento para DM em indivíduos de alto risco - 30% dos pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Alguns pacientes podem ter história de monilíase vaginal. A **acantose nigricans** está presente em quase 90% dessas crianças, e sinais da síndrome dos ovários policísticos estão presentes em 26% das meninas

A média de idade dos jovens ao diagnóstico do DM2 é de aproximadamente **13 anos**, coincidindo com o período de maior RI

Em **adolescentes com DM2, há rápida deterioração da função das células β**, superior à observada em adultos, o que exige cuidado adicional na seleção das terapias farmacológicas para essas pessoas

Quadro 4. Critérios para rastreamento de DM2 em crianças e adolescentes assintomáticos

Critérios para rastreamento de DM2 em crianças e adolescentes assintomáticos[2]

• Sobrepeso ou obesidade
• Idade ≥ 10 anos ou após início de puberdade
• Um ou mais dos fatores de risco adicionais:
  • História materna de DM2 ou diabetes gestacional durante a gestação da criança
  • História familiar de DM2 em parente de primeiro ou segundo grau
  • Acantose nigricans
  • Hipertensão arterial
  • Dislipidemia
  • Síndrome de ovários policísticos

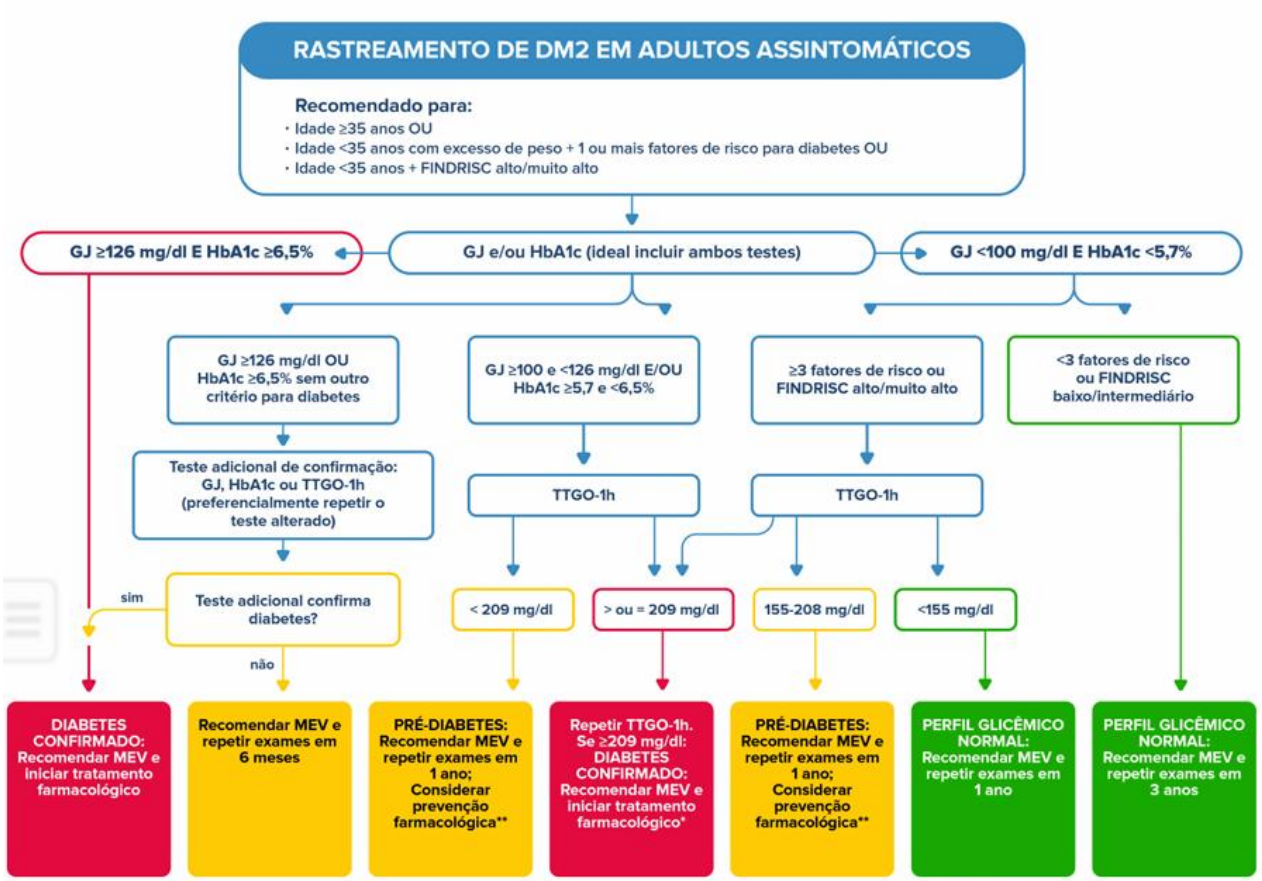
R18 – Rastreamento no DM1 → rastreamento com dosagem de autoanticorpos PODE SER CONSIDERADO em **familiares de primeiro grau de pessoas com DM1, visando reduzir o risco de cetoacidose ao diagnóstico**, fornecer educação em diabetes, selecionar candidatos para participação em protocolos de pesquisa para prevenção do DM1 fase 3 e para início do uso de medicações imunomoduladoras com objetivo de atrasar DM1 fase 3. O risco de DM1 é primeiro grau de pessoas com essa condição. Entretanto, a maioria das pessoas com DM1 não apresenta história familiar positiva para a doença. O desenvolvimento do DM1 pode ser dividido em fases, conforme indicado no quadro

Quadro 5. Fases do diabetes *mellitus* tipo 1

Fase	Características
Fase 1*	2 ou mais anticorpos positivos, porém sem alterações glicêmicas; assintomático
Fase 2*	2 ou mais anticorpos positivos, com disglicemia leve, porém sem critérios para diabetes; assintomático
Fase 3	Anticorpos positivos, e hiperglicemia com critérios para diabetes; sintomático

– Durante o rastreamento para DM1, caso haja positividade de um ou mais autoanticorpos, a repetição do teste deve ser realizada, para confirmar a positividade.

– Acompanhamento clínico é indicado para todas as pessoas com autoanticorpos associados a DM autoimune positivos, que não preencham critérios de diagnóstico para DM.


RASTREAMENTO DE DM2 EM ADULTOS ASSINTOMÁTICOS
Recomendado para:
• Idade ≥35 anos OU
• Idade <35 anos com excesso de peso + 1 ou mais fatores de risco para diabetes OU
• Idade <35 anos + FINDRISC alto/muito alto
GJ ≥126 mg/dl E HbA1c ≥6,5%
GJ e/ou HbA1c (ideal incluir ambos testes)
GJ <100 mg/dl E HbA1c <5,7%
GJ ≥126 mg/dl OU HbA1c ≥6,5% sem outro critério para diabetes
GJ ≥100 e <126 mg/dl E/OU HbA1c ≥5,7 e <6,5%
≥3 fatores de risco ou FINDRISC alto/muito alto
<3 fatores de risco ou FINDRISC baixo/intermediário
Teste adicional de confirmação: GJ, HbA1c ou TTGO-1h (preferencialmente repetir o teste alterado)
TTGO-1h
TTGO-1h
sim
Teste adicional confirma diabetes?
não
< 209 mg/dl
> ou = 209 mg/dl
155-208 mg/dl
<155 mg/dl
DIABETES CONFIRMADO: Recomendar MEV e iniciar tratamento farmacológico
Recomendar MEV e repetir exames em 6 meses
PRÉ-DIABETES: Recomendar MEV e repetir exames em 1 ano; Considerar prevenção farmacológica**
Repetir TTGO-1h. Se ≥209 mg/dl: DIABETES CONFIRMADO: Recomendar MEV e iniciar tratamento farmacológico*
PRÉ-DIABETES: Recomendar MEV e repetir exames em 1 ano; Considerar prevenção farmacológica**
PERFIL GLICÊMICO NORMAL: Recomendar MEV e repetir exames em 1 ano
PERFIL GLICÊMICO NORMAL: Recomendar MEV e repetir exames em 3 anos

*Caso o primeiro TTGO seja compatível com DM, mas não haja confirmação diagnóstica, o rastreamento deve ser repetido em 6 meses. **Em pessoas com pré-diabetes e valores de GJ, TTGO (1 ou 2 horas) e HbA1c próximos aos critérios estabelecidos para DM, a repetição mais precoce do rastreamento (entre 6 e 12 meses) deve ser considerada.

4. Metas no tratamento do diabetes

- O controle glicêmico deve ser individualizado.
- Os parâmetros de avaliação indicados são a **hemoglobina glicada** e as **glicemias capilares determinadas em jejum, nos períodos pré prandiais, 2h após as refeições e ao deitar**
- Com o advento da monitorização contínua de glicose, foram incorporados novos parâmetros, como o tempo no alvo, o tempo em hipoglicemia, o coeficiente de variação e a glicemia média estimada. Aproximadamente 50% da taxa de HbA1c corresponde à glicação ocorrida no mês que precedeu o exame, sendo 25% no mês anterior e os 25% restantes, relativos ao terceiro e quarto meses anteriores. Níveis de HbA1c próximos à 7% correspondem a glicemias médias diárias de aproximadamente 154 mg/dL
- Condições que afetam o ciclo de vida das hemácias, como anemias e hemólise, drogas que aumentem a eritropoiese, doença renal crônica, gestação, hemoglobinopatias podem causar discrepâncias entre o valor de HbA1c e a glicemia média estimada.

Tabela: resume as metas individualizadas, consideradas adequadas para cada situação clínica, recomendadas pela SBD – as comorbidades crônicas consideradas incluem: câncer, artrite reumatóide, ICC, depressão grave, enfisema, doença de Parkinson, infarto do miocárdio, AVC, insuficiência renal crônica classe III ou pior.

Tabela 1. Metas individualizadas em diversas situações no Diabetes

	Pacientes DM1 ou DM2	Idoso Saudável*	Idoso Comprometido (Frágil)*	Idoso Muito Comprometido*	Criança e adolescente
HbA1c %	<7,0	<7,5	<8,0	Evitar sintomas de hiper ou hipoglicemia	<7,0
Glicemia de Jejum e Pré Prandial	80-130	80-130	90-150	100-180	70-130
Glicemia 2h Pós-Prandial	<180	<180	<180	-	<180
Glicemia ao deitar	90-150	90-150	100-180	110-200	90-150
TIR 70-180 mg/dL	>70%	>70%	>50%	-	>70%
T Hipog <70 mg/dL	<4%	<4%	<1%	0	<4%
T Hipog <54 mg/dL	<1%	<1%	0	0	<1%

Tabela 2. Classificação do estado clínico do idoso.

IDOSO		
Saudável	**Comprometido**	**Muito Comprometido**
Poucas comorbidade crônicas Estado funcional preservado Estado cognitivo preservado	Múltiplas comorbidades crônicas* Comprometimento funcional leve a moderado Comprometimento cognitivo moderado	Doença terminal** Comprometimento funcional grave Comprometimento cognitivo grave

R1 – É RECOMENDADA a **meta de HbA1c < 7,0% para todos os indivíduos com diabetes, para prevenção de complicações microvasculares e macrovasculares, desde que não incorra em hipoglicemias graves e frequentes**

No diabetes tipo 2, o controle intensivo da glicemia diminuiu os desfechos cardiovasculares a longo prazo quando adotados em pacientes com diabetes recém diagnosticados.

Quadro 1: Metas mais baixas no DM1

Em pacientes com DM1, uma meta de HbAle mais baixa (<6,5%) pode ser apropriada em alguns contextos:

- Quando não aumentar o risco de hipoglicemia
- Quando não piorar de qualidade de vida
- Quando não trouxer sobrecarga exagerada no cuidado com o diabetes
- Durante fase de remissão (lua de mel)

R3 – É RECOMENDADO que idosos com DM, função cognitiva e status funcional preservados e/ ou comorbidades não limitantes tenham alvos de HbA1c entre 7,0 e 7,5%.

R4 – Em idosos com DM, com objetivo de evitar hipoglicemia, uma meta de HbA1c < 8,0% DEVE SER CONSIDERADA quando houver status funcional comprometido, síndrome de fragilidade, presença de comorbidades que limitem a expectativa de vida e/ ou alteração da função cognitiva.

Quadro 3. Alvos glicêmicos menos rígidos devem ser considerados em pacientes com:

- Menor expectativa de vida,
- Comorbidades limitantes, especialmente:
  - Neoplasia avançada
  - Doença cardiovascular
  - Doença Renal do Diabetes avançada
- Risco de hipoglicemia grave ou não percebida
- Função cognitiva comprometida
- Capacidade funcional comprometida

– Uma HbA1c >8,0% está associada a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas e à mortalidade por causas específicas em idosos com DM2.

– A hiperglicemia sintomática e as complicações da hiperglicemia aguda devem ser evitadas em todos os pacientes, mesmo em pacientes com baixa expectativa de vida ou cuidados paliativos

❗ As evidências sugerem que apesar de muitos idosos com diabetes se beneficiarem do controle glicêmico mais intensivo, a situação de saúde deve ser considerada, pois muitos podem ter dificuldade de atingir a meta de HbA1c < 7,0% e a terapia antidiabética mais agressiva pode trazer prejuízos à saúde, como o risco de hipoglicemia.

R5 – Em **crianças e adolescentes** com DM1, DEVE SER CONSIDERADA uma meta de HbA1c menos rígida **(<7,5%)** quando houver hipoglicemia assintomática, histórico de hipoglicemia grave, falta de acesso a análogos de insulina, impossibilidade de monitorização glicêmica regular ou monitorização contínua de glicose e incapacidade de reportar sintomas de hipoglicemia (Quadro 2)

Quadro 2: Metas mais elevadas no DM1

Em crianças e adolescentes com DM1, uma meta de HbAlc mais elevada (<7,5%) é apropriada quando houver:

- Hipoglicemia assintomática, ou incapacidade de perceber sintomas de hipoglicemia.
- Histórico de hipoglicemia grave
- Falta de acesso aos análogos de insulina
- Falta de acesso a sistemas avançados de liberação de insulina
- Impossibilidade de monitorização glicêmica regular
- Impossibilidade de monitorização continua de glicose

R6 – DEVEM SER CONSIDERADOS como metas de **glicemia capilar, em jejum, glicemias entre 80-130 mg/dL**, e, **glicemia 2 horas após o início das refeições < 180 mg/dL**.

– A SBD preconiza o limite inferior de glicemia de jejum em 80 mg/dL para reduzir os riscos de episódios de hipoglicemia

Tabela 3. Correspondência entre HbA1c e Glicemia Média Estimada.

HbA1c (%)	Glicemia Média estimada (mg/dL) IC 95%
5	97 (76-120)
6	126 (100-152)
7	154 (123-185)
8	183 (147-217)
9	212 (170-249)
10	240 (193-282)
11	269 (217-314)
12	298 (240-347)

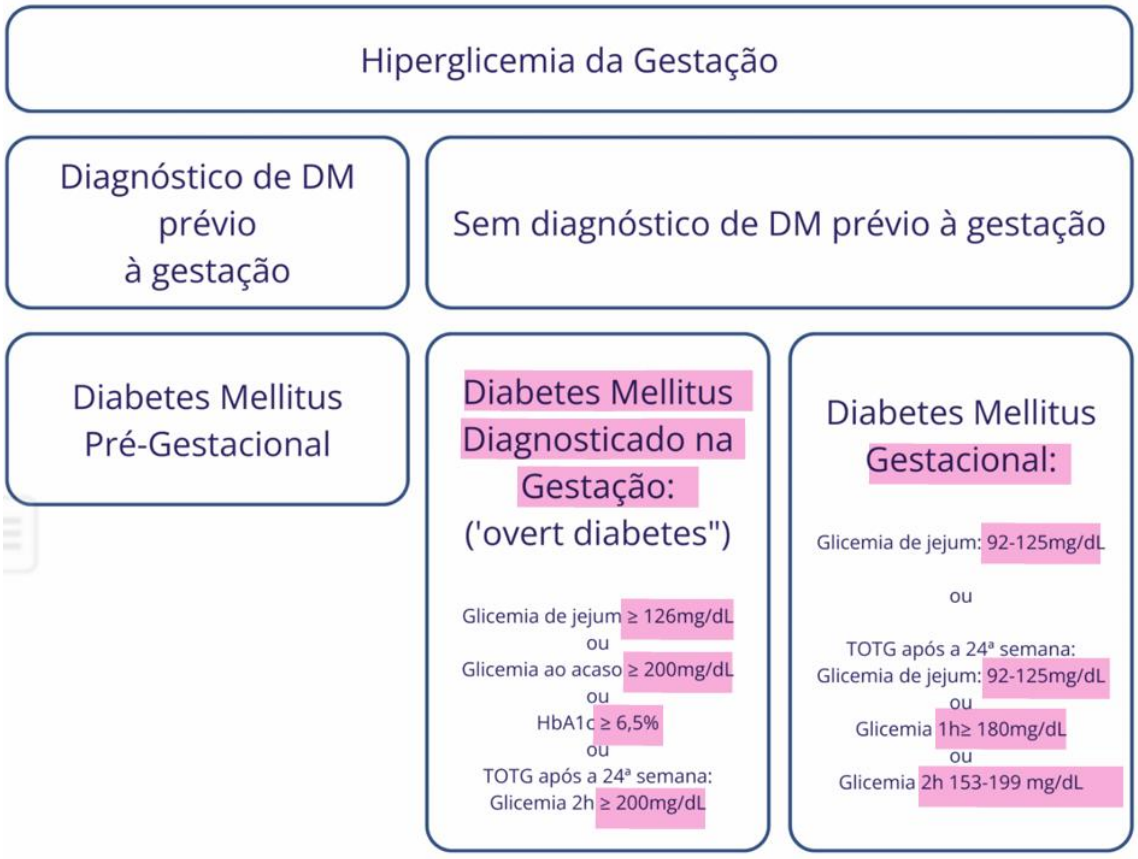
R7 – Em pacientes com DM1 não-gestantes, É RECOMENDADO que o tempo na meta glicêmico (Time in Range) esteja acima de 70%, com o limite definido por glicemias entre 70 e 180 mg/dL.

R8 – Em pacientes com DM1 não-gestantes, É RECOMENDADO que o tempo em hipoglicemia nível 1 (glicemia < 70 mg/dL) seja menor do que 4% e o tempo em hipoglicemia nível 2 (glicemia< 54 mg/ dL) seja menor que 1%, obtidos através de dispositivos de monitorização contínua de glicose.

R9 - Em pacientes não gestantes com DM1, É RECOMENDADO que a variabilidade glicêmica, medida através do cálculo do coeficiente de variação deva ser < 36%, obtido através de dispositivos de monitorização contínua de glicose ou valores de glicemia capilar

Diabetes gestacional

- A **disglicemia** é a alteração metabólica mais comum na gestação
- É definido como a **intolerância à glicose**, de qualquer grau, diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, e que pode ou não persistir após o parto
- A hiperglicemia pode ser detectada pela primeira vez na gestação e deve ser diferenciada em duas categorias: **DM diagnosticado na gestação** (overt diabetes) ou **diabetes mellitus gestacional** (DMG)



- A definição de DM diagnosticado na gestação se dá pela presença de níveis glicêmicos que atingem critérios de DM fora da gestação na gestante sem diagnóstico prévio de DM.
- Gestantes que apresentam a medida de HbA1c no 1º trimestre que atinja o critério para DM fora da gestação (≥6,5%) deverão também ser categorizadas como tendo DM diagnosticado na gestação (overt diabetes)
- O quadro de DMG é revertido após o parto, mas tende a recorrer em gravidezes subsequentes

1. Fatores de risco para DMG

Quadro 1. Fatores de risco para diabetes mellitus gestacional (DMC). [4,7]

- Idade materna avançada
- Sobrepeso e obesidade
- História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau
- Presença de condições associadas à resistência à insulina
  - acantosis nigricans
  - obesidade central
  - hipertrigliceridemia
  - hipertensão arterial sistêmica
  - síndrome de ovários policisticos
- Ganho excessivo de peso na gravidez atual
- Crescimento fetal excessivo
- Polidramnio
- Hipertensão ou pré-eclampsia na gravidez atual
- Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição
- Malformações
- Morte fetal ou neonatal
- Macrossomia
- DMG prévio
- Hemoglobina glicada ≥ 5,7% no primeiro trimestre

- Baixos níveis de vitamina D
- Idade da menarca antes dos 11 anos
- Distúrbios do sono

2. Complicações associadas à hiperglicemia na gestação

- Gestantes com DMG estão sujeitas a **complicações obstétricas** (polidrâmnio, toxemia gravídica, ruptura prematura de membranas amnióticas etc.) e a maior frequência de partos por cesárea.
- Além disso tem **risco aumentado para desenvolver DM2, dislipidemia e hipertensão no futuro**
- Como o DMG geralmente se manifesta a partir da 24a semana de gestação, não implica risco aumentado para teratogênese, diferentemente do que ocorre quando há hiperglicemia no período da embriogênese fetal.

Quadro 2. Complicações maternas e fetais

PERINATAIS	
MATERNAS	FETAIS
• Candidíase vaginal • Infecção urinária • Polidrâmnio • Desordens hipertensivas da gravidez • Cesárea • Surgimento ou agravamento das complicações crônicas do DM	• Macrossomia • Tocotraumatismo • Abortamento • Malformações • Óbito intrauterino • Prematuridade • Desconforto respiratório • Hipoglicemia neonatal • Hipocalcemia • Hiperbilirrubinemia
FUTURAS	
MATERNAS	PROLE
• Risco aumentado para desenvolver DM	• Risco aumentado para desenvolver síndrome metabólica, obesidade, DM, hipertensão arterial sistêmica.
• Recidiva do DMG em gestações subsequentes	• Sequelas de malformações

3. Recomendações SBD

Rastreamento e Diagnóstico

R1 – Na **primeira consulta pré-natal de gestantes sem conhecimento do diagnóstico prévio de DM**, É RECOMENDADO solicitar uma **glicemia de jejum**, com o objetivo de detectar overt diabetes e DMG precoce (Tabela 1).

Tabela 1 Interpretação dos valores da glicemia plasmática em jejum na primeira consulta do pré-natal.[3,4]

Tabela 1. Glicemia em jejum na primeira consulta do pré-natal			
	Normal	**DMG**	**DM diagnosticado na gestação**
Glicemia de jejum	<92 mg/dL	≥92 e ≤125 mg/dL	≥126 mg/dL
Glicemia ao acaso	NA	NA	≥200 mg/dL
Ação	Solicitar TOTG na 24-28 sem.	Iniciar tratamento	Iniciar tratamento

R2 – Na **primeira consulta pré-natal de gestantes sem conhecimento prévio de DM** a solicitação adicional da **hemoglobina glicada PODE SER CONSIDERADA** com o objetivo de diagnosticar DM ou detectar risco de desenvolver DMG (Tabela 2). O valor de HbA1c entre 5,7% e 6,4% no primeiro trimestre é importante fator de risco para o diagnóstico de DMG

Tabela 2. HbA1c na primeira consulta do pré-natal			
	Normal	**Risco aumentado de DMG**	**DM diagnosticado na gestação (overt diabetes)**
HbA1c	<5,7%	≥5,7 e ≤6,4%	≥6,5%
Ação:	Solicitar TOTG 24-28 semana		Iniciar tratamento

R3 – **Diagnóstico de DMG** DEVE SER CONSIDERADO nas gestantes com **glicemia plasmática em jejum de 92 a 125 mg/dL em qualquer momento da gestação**

R4 – Para **todas as gestantes sem diagnóstico prévio de DM**, independentemente da presença de fatores de risco, É RECOMENDADO que a **investigação diagnóstica do DMG seja feita entre a 24ª e 28ª semana de gestação, através da realização do TOTG**, com medida da glicose plasmática em jejum, 1 e 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose anidra.

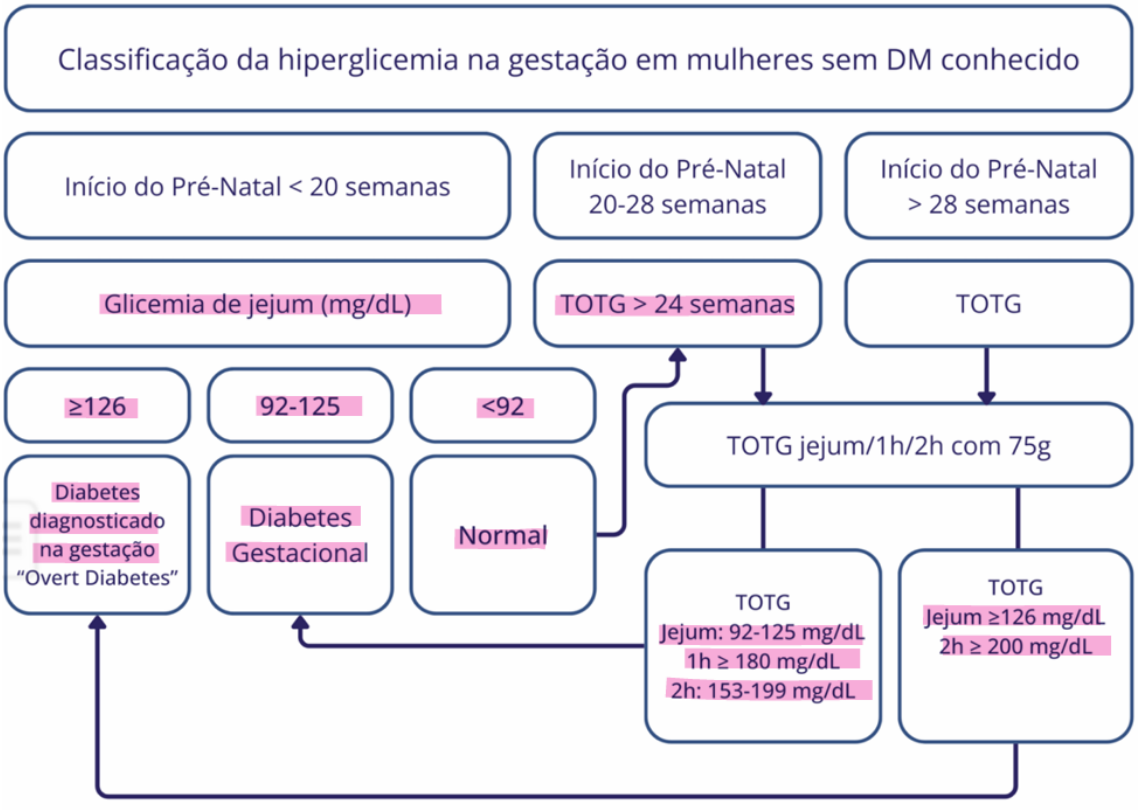
R5 – É RECOMENDADO que o diagnóstico de DMG seja estabelecido entre a 24a e a 28a semana de idade gestacional, através do **teste de tolerância oral à glicose** com 75g, quando pelo menos 1 dos valores de glicemia a seguir esteja presente: **jejum ≥92 e < 126 mg/dL; 1 hora ≥ 180 mg/dl; 2 horas ≥153 e < 200 mg/dl.**

Tabela 3: Valores da glicemia no TOTG com 75 gramas de glicose entre a 24ª e 28ª para o diagnóstico de DMG.[3,4]

Tabela 3. Glicemia no TOTG com 75 gramas de glicose anidra	
Tempo	**Glicemia plasmática***
Jejum	≥ 92 e < 126 mg/dL
1 hora	≥ 180mg/dL
2 horas	≥ 153 e < 200 mg/dL

R6 – No rastreamento do DMG, **após a 24a semana**, quando o valor da glicemia de 2h no **teste de tolerância oral estiver ≥ 200 mg/dL** DEVE SER CONSIDERADO a presença de **DM diagnosticado na gestação** (overt diabetes) e não de DMG.

R7 – Em mulheres com disglicemia na gestação, É RECOMENDADO a pronta implementação da terapêutica para controle glicêmico adequado.



4. Recomendações SBD – planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação

R1 – Aconselhar mulheres com DM para que planejem a gestação e orientá-las sobre a importância dos cuidados pré concepcionais, com o objetivo de alcançar melhores desfechos perinatais.

R2 – DEVE SER CONSIDERADO o **nível ideal de HbA1c de 6,0% para engravidar**. O risco de complicações perinatais aumenta significativamente com o aumento da HbA1c, inclusive o risco de prematuridade

❗ Em caso de mulheres com risco elevado de hipoglicemia associado ao tratamento intensivo com insulina, é aceitável uma meta de HbA1c de até 6,5% no aconselhamento pré concepcional.

R3 – É RECOMENDADO aconselhar mulheres com HbA1c acima de **9% para evitarem a gestação** até que alcancem melhor controle glicêmico. Aumenta em 6 vezes o risco de malformações cardíacas. A deficiência de ferro pode prolongar a sobrevivência das hemácias e pode levar ao aumento absoluto de 0,1% a 0,2% na HbA1c - os valores da **HbA1c geralmente caem ao longo da gestação** na maioria das mulheres, em razão do aumento da hematopoiese e da diminuição dos níveis de glicose no sangue em jejum, frequentemente observados na gestação. Apesar desses fatores, nas gestações de mulheres com DM pré gestacional, níveis maiores de HbA1c no segundo e no terceiro trimestres estão associados a piores desfechos perinatais, como morte, pré eclâmpsia, macrossomia e parto prematuro

R4 – É RECOMENDADO para a mulher com **DM pré gestacional que a HbA1c seja medida na primeira consulta pré-natal**. É parâmetro de avaliação de riscos maternos e fetais. Os riscos fetais aumentam progressivamente com a elevação das medidas de HbA1c no primeiro trimestre.

R5 – Com o objetivo de avaliar o risco de complicações e adesão ao monitoramento, PODE SER CONSIDERADO que a HbA1c seja medida mensalmente na mulher com DM pré gestacional, até que valores < 6% sejam atingidos, quando então poderá ser avaliada a cada dois ou três meses. O monitoramento diário e frequente da glicose é a ferramenta mais adequada para tomada de decisão sobre ajustes da terapia da gestante com DM.

R6 – É RECOMENDADO o automonitoramento da glicemia capilar diariamente, iniciando logo após o diagnóstico do DMG, devendo ser mantido até o parto.

Gestantes em tratamento não farmacológico devem realizar perfil de quatro pontos (em jejum, uma hora após café, uma hora após almoço e uma hora após jantar).

Gestantes em tratamento farmacológico devem realizar perfil de seis pontos (em jejum, uma hora após café, antes do almoço, uma hora após almoço, antes do jantar e uma hora após jantar)

A decisão de iniciar terapia farmacológica no DMG e os ajustes das doses de insulina na gestante com DM dependem do monitoramento adequado da glicose

R7 – É RECOMENDADA a automonitorização da glicemia capilar antes e uma hora após as três principais refeições, ao deitar-se e, esporadicamente, entre 2h e 4h da manhã em mulheres com **DM pré-gestacional**. A monitorização de glicemias pós-prandiais está associada ao melhor controle glicêmico na gestação e menor risco de pré-eclâmpsia. A medida da glicemia uma hora pós-alimentar detecta mais adequadamente o horário do pico pós-prandial

R8 – É RECOMENDADO que **gestantes com DM ou DMG** tenham como meta, valores de glicemia **pré-prandiais entre 65-95 mg/dL, 1h pós-prandial < 140 mg/dL e 2h pós-prandial < 120 mg/dL**. Em mulheres com risco aumentado de hipoglicemia, estes alvos devem ser aumentados para glicemias de jejum de 70-99 mg/dL e glicemias ao deitar, e entre 2-4h da madrugada, entre 80-120 mg/dL.

Tabela 2. Alvos de glicemia capilar durante a gestação de mulheres com DM

Tempo do teste	Nível glicêmico
Jejum	>65 e <95mg/dL
1h depois das refeições	<140mg/dL
2h depois das refeições	<120mg/dL

Monitorização contínua da glicose (CGM) na gestação: Fornece dados das variações da glicose que ocorrem ao longo das 24h do dia. Os sensores medem a glicose no tecido intersticial subcutâneo.

R9 – É RECOMENDADO a indicação de **rt-CGM** ou **is-CGM** em **gestantes com DM1**, com ou sem SICI, com o objetivo de evitar hipoglicemia materna e neonatal, bebês GIG, internações em UTI neonatal e tempo prolongado de hospitalização após parto.

5. Recomendações SBD – Tratamento farmacológico do diabetes durante a gestação

- O tratamento diminui os eventos adversos perinatais
- A abordagem terapêutica de todas as gestantes com diabetes inclui **orientação nutricional** individualizada e **atividade física**, na ausência de contra indicações obstétricas.

❗ Além da abordagem nutricional e de estímulo a mudanças no estilo de vida, a **terapia farmacológica está sempre indicada para gestantes com DM1 e DM2 pré-gestacional**. Especificamente nos casos de DMG, após até 2 semanas de terapia nutricional, caso os objetivos terapêuticos não sejam atingidos, está indicada a associação com terapia farmacológica. Ajustes na terapia farmacológica devem ser realizados a cada 15 dias até a 30ª semana de idade gestacional e semanalmente após a 30ª semana. Os ajustes devem ser individualizados, baseando-se nos resultados do monitoramento da glicemia capilar ou da glicose intersticial.

R1 – PODE SER CONSIDERADO o início da terapia farmacológica na mulher com DMG quando duas ou mais medidas de glicemia, avaliadas após 7 a 14 dias de terapia não farmacológica, estiverem acima da meta. Iniciar o uso da terapia farmacológica baseada no percentual de 30% a 50% das medidas alteradas, avaliadas em um período máximo de uma semana, também é eficaz para o controle glicêmico da gestante com DMG

R2 – É RECOMENDADA a **insulina como terapia farmacológica de primeira escolha** para controle glicêmico na mulher com **DMG**. Insulina é primeira linha → pelo tamanho da molécula ela não passa a barreira placentária

R4 – A terapia com **insulina** para gestantes com **DMG** PODE SER CONSIDERADA na dose total inicial de **0,5 ui /kg/ dia**, com ajustes individualizados baseados no monitoramento diário da glicose a cada uma semana a duas semanas.

R5 – DEVE SER CONSIDERADO o uso de **insulinas humanas NPH/ Regular** para o tratamento farmacológico do DMG

R6 – DEVE SER CONSIDERADA a indicação de **análogos de insulina** de ação rápida ou ultrarrápida o em casos de DMG que apresentem difícil controle das excursões glicêmicas no período pós-prandial.

R7– É RECOMENDADO o uso da **metformina em mulheres com DMG sem controle glicêmico adequado** com medidas não farmacológicas, ela ultrapassa a barreira. **R8** – DEVE SER CONSIDERADA a associação de metformina com insulina em gestantes com DMG que necessitem altas doses de insulina (> 2 UI/Kg/dia) sem controle glicêmico adequado ou com ganho excessivo de peso materno ou fetal.

R9 – O **uso de glibenclamida NÃO É RECOMENDADO** devido ao aumento de risco de macrossômia e hipoglicemia neonatal

R10 – É RECOMENDADO que gestantes com DM 2 interrompam o tratamento não insulínico antes ou logo após o início da gestação, quando estiver garantida a imediata substituição pela insulinoterapia.

Os ajustes de dose da insulina devem ser realizados em intervalos curtos não devendo ultrapassar duas semanas até a obtenção do controle glicêmico. A partir da 30ª semana da gestação, independentemente do controle glicêmico, o seguimento clínico deve ser feito, no mínimo, a cada duas semanas. É esperado que seja necessário um aumento progressivo da dose de insulina, entre a 28a semana e a 32a semana de idade gestacional, junto com o aumento da resistência à insulina que ocorre nessa fase da gestação

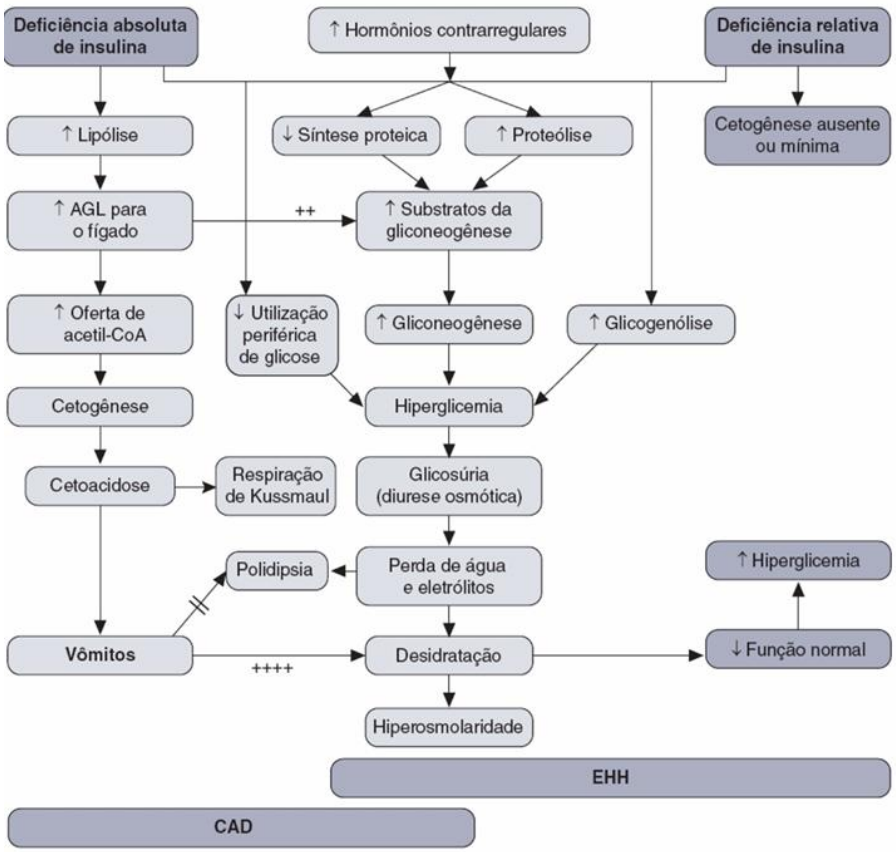
R17 – É RECOMENDADO indicar o **ácido acetilsalicílico em doses de 75 a 100 mg/dia para gestantes com DM1 ou DM2 pré-gestacional**. O uso deve ser iniciado entre **12 e 28 semanas de gestação**, preferencialmente antes da 16a semana de gestação, e devendo ser mantido até o parto.

Complicações DM 1 e DM2

Complicações agudas

A. Crises hiperglicemias

- Esse grupo engloba a **cetoacidose diabética (CAD)** e o **estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH)**
- São as duas complicações mais graves do DM
- Apesar de serem complicações diferentes, cerca de 20 a 30% dos pacientes que se apresentam com EHH têm acidose metabólica resultante de uma CAD concomitante.
- A patogênese é semelhante – os defeitos subjacentes na CAD e no EHH são:
  (1) deficiência absoluta ou relativa de insulina na CAD ou ação ineficaz da insulina no EHH
  (2) níveis elevados de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento [GH]), o que resulta em aumento da produção hepática de glicose e diminuição da utilização de glicose nos tecidos periféricos
  (3) desidratação e anormalidades eletrolíticas, principalmente em virtude da diurese osmótica causada por glicosúria



Estado hiperosmolar hiperglicêmico

Definição EHH

- É consequente do **déficit relativo de insulina** que pode levar a hiperglicemia, desidratação e hiperosmolaridade
- Predomina no **DM2** e pode ser a manifestação inicial
- Ocorre mais em **idosos**
- Pode ser precipitado por **infecções, medicações, não adesão à tratamento, DM não diagnosticado, uso abusivo de substâncias e doenças coexistentes** (ver Quadro 69.1)
    - As infecções são as principais causas como pneumonia, ITU e sepse

Quadro 69.1 Fatores precipitantes da cetoacidose diabética (CAD) e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

Tratamento inadequado Interrupção da administração da insulina ou de hipoglicemiantes orais, omissão da aplicação da insulina, mau funcionamento da bomba de infusão de insulina
Doenças agudas Infecções (pulmonar, trato urinário, *influenza*), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hemorragia gastrintestinal, queimaduras, pancreatite
Distúrbios endócrinos Hipertireoidismo, feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia e diabetes gestacional
Fármacos Glicocorticoides, agonistas adrenérgicos, fenitoína, betabloqueadores, clortalidona, diazóxido, pentamidina, inibidores de protease, antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona), inibidores do SGLT-2 (dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina) etc.
Substâncias Álcool (consumo excessivo), *ecstasy*, cocaína, maconha, cetamina etc.
Desidratação Oferta inadequada de água, uremia, diálise, diarreia, sauna etc.
Outros Ingestão excessiva de refrigerantes ou líquidos contendo açúcar

Patogênese EHH

- Os pacientes com EHH são deficientes em insulina. Contudo, eles apresentam **concentrações mais elevadas de insulina** (demonstrado pelos níveis basais e estimulados do peptídeo C) do que pacientes com CAD.

- Além disso, nos pacientes com EHH, são **menores as concentrações séricas dos AGL e dos hormônios contrarregulatórios** (cortisol, GH e glucagon)
- O início mais lento do EHH (vários dias), em comparação ao da CAD (< 1 a 2 dias) resulta em manifestações mais graves de hiperglicemia, desidratação e hiperosmolalidade plasmática, as quais se correlacionam com níveis de consciência alterados.

Aspectos clínicos EHH

- Desenvolvimento **insidioso** e se manifesta dias a semanas após o evento precipitaste. Tem manifestações de **descompensação do DM e distúrbios do sensório**. Taquipneia apenas se faz presente diante de concomitante CAD ou acidose láctica. A **desidratação** geralmente é mais intensa no EHH, devido ao maior déficit de líquidos

Cetoacidose diabética

Definição CAD

- A **deficiência de insulina é mais intensa**, ocorrendo a produção de **corpos cetônicos e acidose metabólica**.
- Ocorrer mais no **DM1** e pode ser sua manifestação inicial
- É a **principal causa de mortalidade em crianças**, adolescentes e adultos jovens com DM1 (50% dos óbitos)
- É pouco frequente no DM2 e geralmente surge em situações de estresse intenso como infecções graves e IAM
- Apesar disso a CAD é a **apresentação inicial do DM2 com tendência a cetose**
- Os principais fatores precipitastes são **tratamento inadequado e infecções principalmente pneumonia e ITU**. Outros fatores precipitantes são **IAM, AVC, cirurgias e pancreatite aguda**, bem como o uso de medicamentos, álcool em excesso, drogas ilícitas, procedimentos invasivos e atividade física extenuante. Em pacientes jovens, sobretudo adolescentes do sexo feminino, problemas psicológicos associados a transtornos alimentares podem ser um fator contribuinte em cerca de 20% dos casos de CAD recorrente
- A CAD pode também ocorrer em casos de **DM secundário a distúrbios endócrinos pancreatite aguda e consumo excessivo de álcool**. A CAD é uma rara complicação do diabetes gestacional

Patogênese CAD

- A CAD se caracteriza por **hiperglicêmica associada à produção excessiva de corpos cetônicos**, os quais incluem acetoacetato (AA), β hidroxibutirato (BHB) e acetona
- A tríade bioquímica característica da CAD é **hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica** com hiato aniônico alto
- A hiperglicemia na CAD resulta de 3 eventos:
  - ⬆ Gliconeogênese
  - ⬆ Glicogenólise
  - ⬇ Utilização da glicose por fígado, músculos e adipócitos
- A combinação de insulinopenia e excesso de catecolaminas propicia aumento do catabolismo do tecido adiposo (lipólise) com produção excessiva de AGL e glicerol, os quais, no fígado, serão oxidados em corpos cetônicos, um processo predominantemente estimulado pelo glucagon
- Na CAD, estão diminuídos o metabolismo e a depuração dos corpos cetônicos. Sua produção excessiva causa hipercetonemia e acidose metabólica.
- O aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO2) estimula os centros respiratórios, provocando uma **respiração rápida e profunda – respiração de Kussmaul**
- Tanto a hiperglicemia quanto os altos níveis de corpos cetônicos causam **diurese osmótica**, o que leva à hipovolemia e à diminuição da taxa de filtração glomerular, a qual agrava ainda mais a hiperglicemia

Aspectos clínicos CAD

- Ocorre **aumento rápido dos sinais de descompensação do DM**, principalmente **poluiria e polidipsia**. Pode ter **dor abdominal, náuseas, vômitos, taquicardia, hipotensão e vários outros sinais de desidratação**. Pode ter também a **Respiração de Kussmaul (em casos de acidose metabólica grave) e o hálito cetônico**
- Na CAD, o nível de consciência varia de estado de **alerta** pleno **a coma** profundo.

Aspectos laboratoriais CAD

- A CAD se caracteriza por **glicemia > 250 mg/dℓ, cetonemia e acidose metabólica (pH < 7,3 e bicarbonato < 18 mEq/ℓ).**
- A gravidade da CAD é classificada como leve, moderada ou grave, com base na intensidade da acidose metabólica (pH do sangue, bicarbonato e cetonas) e alteração do status mental

Anormalidades hematológicas e bioquímicas EHH e CAD

Hemograma:

- Na CAD, costuma-se encontrar **leucocitose com desvio à esquerda**, mesmo quando não há infecção. Habitualmente, a contagem de leucócitos varia de 10.000 a 15.000/mm3.
- **Potássio**: pacientes com CAD e EHH têm déficit no potássio corporal total em torno de 3 a 5 mmol/ kg.
- **Sódio:** geralmente estão normais ou baixos. **Níveis altos sugerem grau maior de desidratação. Uma glicemia muito elevada pode falsear o resultado da natremia para baixo**. Se o nível do sódio corrigido ainda estiver muito baixo, deve-se suspeitar da concomitância de hipertrigliceridemia acentuada, que é frequente na CAD e no EHH.
- **Anion gap/hiato aniônico:** tipicamente está aumentado na CAD
- **Ureia e creatinina: podem estar elevadas devido a desidratação**

Quadro clínico	EHH	CAD
Geral		
Desidratação	Desidratação mais importante	Menos desidratados
Coma	Em cerca de 50%	Em cerca de 50%
Hiperventilação	Ausente	Presente
Idade mais frequente	> 40 anos	< 40 anos
Tipo usual de diabetes	Tipo 2	Tipo 1
Diagnóstico prévio de diabetes	Em cerca de 50%	Em 33 a 85%
Pródromos	Vários dias	Menos de um dia
Sintomas e sinais neurológicos	Muito comuns	Raros
Doença renal ou cardiovascular associada	85%	15%
Achados laboratoriais		
Glicemia (mg/dℓ)	600 a 2.400*	250 a 800
Cetonúria	≤ 1+	≥ 3+
Na+ sérico	Normal, alto ou baixo	Em geral baixo
K+ sérico	Normal ou alto	Alto, normal ou baixo
Bicarbonato	Normal	Baixo
pH sanguíneo	Normal (> 7,3)	Baixo (< 7,3)
Osmolalidade plasmática efetiva (mOsm/kg)	> 320	Variável (em geral, < 320)

Quadro 69.4 Cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH): critérios de diagnóstico laboratorial e estratificação de gravidade segundo a ADA em 2009.

Parâmetros	CAD			EHH
	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia (mg/dℓ)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25 a 7,30	7,0 a 7,24	< 7,0	> 7,3
Bicarbonato (mEq/ℓ)	15 a 18	10 a 14	< 10	> 15
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa ou leve
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa ou leve
b-hidroxibutirato sanguíneo ou urinártio (mmol/ℓ)	> 3	> 3	> 3	< 3
Osmolalidade plasmática efetiva*	Normal-alta	Normal-alta	Normal-alta	Muito alta (> 320)
*Anion gap***	> 10	> 12	> 12	< 12
Status mental	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

Quadro 69.5 Novos critérios diagnósticos para cetoacidose diabética e hipoglicemia propostos por documento de consenso de diversas sociedades médicas (AACE/ACE, ADA, Endocrine Society e Pediatric Endocrine Society, entre outras) em 2017.

Cetoacidose diabética

- Concentrações de cetonas na urina ou no soro acima do limite superior da normalidade + níveis de bicarbonato < 15 mmol/ℓ ou pH < 7,3

Hipoglicemia

- **Nível 1:** glicemia < 70 mg/dℓ (3,9 mmol/ℓ) e ≥ 54 mg/dℓ (3,0 mmol/ℓ)
- **Nível 2:** glicemia < 54 mg/dℓ
- **Nível 3:** alteração do *status* mental ou físico que exige a assistência de outra pessoa para recuperação

Diagnóstico diferencial EHH e CAD

- Em algumas condições, é possível observar alterações metabólicas semelhantes às de CAD e EHH
- Pacientes em períodos de **jejum** prolongado ou em **dietas sem carboidratos** apresentam **cetose, embora raramente com hipoglicemia**.
- No caso de cetoacidose alcoólica (CAA), os níveis de corpos cetônicos são muito altos.

Tratamento CAD e EHH

Os objetivos principais no tratamento de CAD e EHH são:

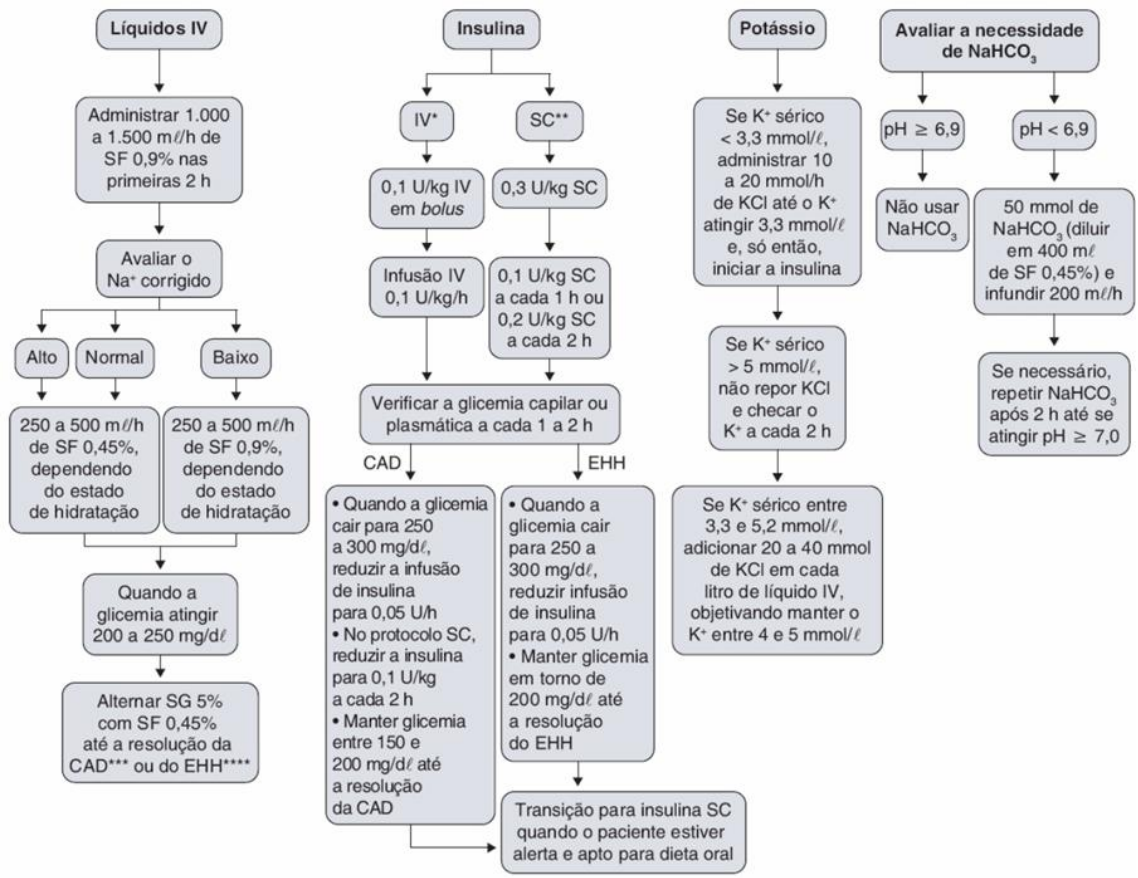
- Restauração do volume circulatório e perfusão tecidual
- Redução gradual da glicemia e da POsm
- Correção do desequilíbrio de eletrólitos e, na CAD, redução da cetose
- Identificação e pronto tratamento do fator desencadeante, quando possível.
- No caso de CAD leve, o tratamento pode ser feito na unidade intermediária. Nos casos de CAD moderada e grave e EHH, é recomendado o tratamento em CTI

As metas metabólicas do tratamento da CAD são:

- Reduzir a cetonemia
- Aumentar o bicarbonato sérico
- Diminuir a glicemia em 50 a 75 mg/dℓ/ Manter o potássio sérico

Reposição de líquidos: é o primeiro passo no manuseio de CAD e EHH. A reposição restaura o volume intravascular e a perfusão renal, além de reduzir os níveis dos hormônios contrarreguladores e a hiperglicemia. Faz uso de **Solução salina ou fisiológica (SF) isotônica (a 0,9%)** e quando a glicemia estiver entre 200 e 250 mg/dℓ na CAD e entre 250 e 300 mg/ dℓ no EHH, muda-se a RL para **solução glicosada (SG)** a 5% e SF 0,45%, com o intuito de minimizar o risco de queda muito rápida da glicemia, o que poderia favorecer o surgimento de hipoglicemia e edema cerebral, bem como agravamento da cetoacidose.

Insulinoterapia: uso da insulina em doses baixas, o qual, além de possibilitar redução contínua e lenta da glicemia, suprime a lipólise, a neoglicogênese e a cetogênese. A **insulinoterapia deve ser introduzida precocemente, exceto quando o potássio estiver < 3,3 mEq/ℓ),** visto que ela pode agravar a hipocalemia por aumentar o fluxo intracelular de K+. Nesses casos, devemos inicialmente **hidratar o paciente, instituir a reposição de potássio e aguardar que alcance valores ≥ 3,3 mEq/ℓ para iniciar a insulinização**, como forma de evitar arritmias potencialmente fatais e fraqueza dos músculos respiratórios.


Líquidos IV
Administrar 1.000 a 1.500 mℓ/h de SF 0,9% nas primeiras 2 h
Avaliar o Na+ corrigido
Alto
Normal
Baixo
250 a 500 mℓ/h de SF 0,45%, dependendo do estado de hidratação
250 a 500 mℓ/h de SF 0,9%, dependendo do estado de hidratação
Quando a glicemia atingir 200 a 250 mg/dℓ
Alternar SG 5% com SF 0,45% até a resolução da CAD*** ou do EHH****
Insulina
IV*
SC**
0,1 U/kg IV em bolus
0,3 U/kg SC
Infusão IV 0,1 U/kg/h
0,1 U/kg SC a cada 1 h ou 0,2 U/kg SC a cada 2 h
Verificar a glicemia capilar ou plasmática a cada 1 a 2 h
CAD
EHH
• Quando a glicemia cair para 250 a 300 mg/dℓ, reduzir a infusão de insulina para 0,05 U/h
• No protocolo SC, reduzir a insulina para 0,1 U/kg a cada 2 h
• Manter glicemia entre 150 e 200 mg/dℓ até a resolução da CAD
• Quando a glicemia cair para 250 a 300 mg/dℓ, reduzir infusão de insulina para 0,05 U/h
• Manter glicemia em torno de 200 mg/dℓ até a resolução do EHH
Transição para insulina SC quando o paciente estiver alerta e apto para dieta oral
Potássio
Se K+ sérico < 3,3 mmol/ℓ, administrar 10 a 20 mmol/h de KCl até o K+ atingir 3,3 mmol/ℓ e, só então, iniciar a insulina
Se K+ sérico > 5 mmol/ℓ, não repor KCl e checar o K+ a cada 2 h
Se K+ sérico entre 3,3 e 5,2 mmol/ℓ, adicionar 20 a 40 mmol de KCl em cada litro de líquido IV, objetivando manter o K+ entre 4 e 5 mmol/ℓ
Avaliar a necessidade de NaHCO3
pH ≥ 6,9
pH < 6,9
Não usar NaHCO3
50 mmol de NaHCO3 (diluir em 400 mℓ de SF 0,45%) e infundir 200 mℓ/h
Se necessário, repetir NaHCO3 após 2 h até se atingir pH ≥ 7,0

Complicações CAD

- **Hipoglicemia e hipocalemia** - são as duas complicações mais frequentes do tratamento da CAD e do EHH
- **Edema cerebral** - é extremamente raro em adultos.
- **Síndrome da angústia respiratória do adulto** - normalmente acontece durante terapia com líquidos, insulina e substituição de eletrólitos.
- **Acidose hiperclorêmica**
- **Trombose vascular**
- Risco aumentado para fenômenos trombóticos venosos e arteriais é uma característica da CAD, sendo consequência da desidratação e aumento da viscosidade e coagulabilidade sanguíneas
- Heparina profilática (5.000 unidades SC a cada 8 horas) deve ser considerada para pacientes em coma, com idade acima de 50 anos ou fatores de risco para trombose. Mucormicose - rara infecção fúngica

Prevenção

A maneira mais eficiente é identificar os fatores predisponentes e precipitantes e, rapidamente, **combatê-los, principalmente as infecções**.

B) Hipoglicemia

- É a **complicação mais frequente no tratamento do DM**. Essa classificação baseia-se no fato de que a liberação dos hormônios contrarreguladores geralmente começa com a queda da **glicemia < 70 mg/dℓ, enquanto os sintomas geralmente se iniciam com glicemia < 54 mg/dℓ e acentuação dos sintomas neuroglicopênicos com glicemia < 50 mg/dℓ (2,8 mmol/ℓ)**

Hipoglicemia

- **Nível 1:** glicemia < 70 mg/dℓ (3,9 mmol/ℓ) e ≥ 54 mg/dℓ (3,0 mmol/ℓ)
- **Nível 2:** glicemia < 54 mg/dℓ
- **Nível 3:** alteração do *status* mental ou físico que exige a assistência de outra pessoa para recuperação

Mecanismos anti hipoglicemia

- **Supressão da secreção de insulina pelas células beta** → possibilita aumentar a produção hepática e renal de glicose, além de diminuir sua captação nos tecidos periféricos, especialmente os músculos esqueléticos.
- **Estímulo da liberação de glucagon, epinefrina, cortisol e GH** → o glucagon vai aumentar a glicogenólise hepática e favorecendo a gliconeogênese. A **liberação de epinefrina resulta em maior produção hepática de glicose** e diminuição da captação nos tecidos, além de ajudar na percepção dos sintomas hipoglicêmicos e contribuir para diminuição de secreção de insulina por mecanismo alfa-adrenérgico.
- **Liberação de norepinefrina** pelos neurônios simpáticos pós ganglionares e acetilcolina pelos neurônios pós ganglionares simpáticos e parassimpáticos
- Em diabéticos tipo 1 não ocorre diminuição da secreção de insulina uma vez que sua concentração circulante depende da absorção da insulina administrada. Mas eles tem perda da resposta esperada de aumento na secreção de glucagon na vigência de hipoglicemia
- **Após 5 anos de doença, a resposta da epinefrina, principal arma de defesa contra a hipoglicemia, mostra-se frequentemente atenuada, sendo seu limiar para liberação mais baixo do que em indivíduos normais, especialmente após uma hipoglicemia prévia**
- Os mecanismos contrarreguladores em pessoas saudáveis são desencadeados de modo bastante reprodutível:
    - Glicemia < 85 mg/dℓ, redução da secreção de insulina
    - Glicemia < 70 mg/dℓ, aumento dos hormônios contrarreguladores

  - Glicemia < 54 mg/dℓ, aparecimento dos sintomas autonômicos e neuroglicopênicos
  - Glicemia < 50 mg/dℓ, agravamento dos sintomas neuroglicopênicos, com potencial surgimento de disfunção cognitiva, distúrbios de conduta e, convulsão, coma e até mesmo morte
- Diabéticos em mau controle glicêmico e HbA1c elevada percebem sintomas de hipoglicemia quando os níveis glicêmicos são mais altos do que em períodos de bom controle.
- O oposto é visto em portadores de DM tratados intensivamente que não reconhecem que estão em hipoglicemia até que os valores glicêmicos sejam extremamente baixos, sendo esse fenômeno precipitado ou agravado por episódios prévios de hipoglicemias.
- Fatores predisponentes: o mais frequente é a **omissão das refeições** seguido do uso de **doses excessivas de insulina**. Diante do surgimento de hipoglicemias frequentes em um diabético tipo 1 que vinha apresentando um controle glicêmico satisfatório, deve-se investigar a possibilidade da coexistência de condições que impliquem menor necessidade diária de insulina, como, por exemplo, hipotireoidismo, doença de Addison, insuficiência renal ou síndrome de má absorção intestinal

Quadro 69.12 Fatores de risco para hipoglicemia em diabéticos.

- Absorção variável ou retardada da insulina por via subcutânea
- Contrarregulação defeituosa
- Controle glicêmico rígido
- Dose excessiva de insulina ou sulfonilureia
- Exercícios prolongados ou extenuantes
- Fármacos indutores de hipoglicemia
- Fármacos que prejudiquem o reconhecimento da hipoglicemia
- Hipotireoidismo
- Ingestão excessiva de bebidas alcoólicas
- Insuficiência renal ou adrenal
- Insulinoma (*raramente*)
- Omissão ou atraso de refeição
- Síndrome de má absorção
- Variável necessidade basal de insulina durante a noite

Causa
Omissão ou atraso de lanche ou refeição
Dose excessiva de insulina
Erro do paciente
Erro do médico
Ingestão excessiva de álcool
Pós-exercício
Não identificada

- Em pacientes tratados com insulina, hipoglicemias são frequentes durante a **atividade física** e podem ocorrer durante, logo após ou até mesmo mais tardiamente (no período de 6 a 20 horas ou mais).
- Deve-se ter cuidado especial com hipoglicemias em idosos diabéticos. A interação de muitas medicações, comumente usadas por idosos, associada algumas vezes à dificuldade de aceitação regular da dieta pode predispor mais facilmente às hipoglicemias - **diabéticos idosos podem ter sintomas atípicos de hipoglicemia ou ser menos sintomáticos do que os mais jovens.** Assim, tem se recomendado um controle glicêmico menos rígido nesses pacientes
- A utilização de análogos de insulina de ação lenta ou ultrarrápida tem diminuído bastante o risco de hipoglicemias na prática clínica. Isso se deve ao fato de que eles se associam menos frequentemente à hipoglicemia do que as insulinas NPH ou Regular

Diagnóstico hipoglicemia

- Os sinais e sintomas de hipoglicemia são inespecíficos; por isso, o diagnóstico deve, sempre que possível, ser confirmado por meio de **dosagem da glicemia capilar ou plasmática**.
- As manifestações da hipoglicemia podem ser divididas nas resultantes de **neuroglicopenia**, ou seja, insuficiente concentração de glicose para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC), e as **consequentes à estimulação do sistema nervoso autônomo**

Quadro 69.14 Sintomas e sinais de hipoglicemia.

Autonômicos

- Tremor, sudorese (pele fria e úmida), palpitações/taquicardia, sensação de fome, palidez, náuseas/vômitos

Neuroglicopênicos

- Hipoglicemia leve a moderada
  - Tontura, fraqueza, distúrbios visuais, confusão mental, cefaleia, parestesias, distúrbios de comportamento
- Hipoglicemia grave
  - Convulsões, coma, dilatação pupilar, torpor, hemiplegia, postura de descorticação

Sinais e sintomas de hiperatividade autonômica

- Podem ser **adrenérgicos** (taquicardia, palpitações, sudorese, tremores etc.) e **parassimpáticos** (náuseas, vômitos ou, mais comumente, sensação de fome). São os sintomas adrenérgicos que normalmente alertam o paciente para a ocorrência de hipoglicemia.
- Com exceção da sudorese, a maioria dos sintomas simpáticos é mascarada pelos betabloqueadores, que, assim, devem ser usados com muita cautela em diabéticos tratados com insulina. Nem sempre o quadro autonômico precede os sintomas neuroglicopênicos - **Efeito Somogyi**: - Hipoglicemia no meio da madrugada, seguida de hiperglicemia matinal de rebote (supostamente resultante da liberação dos hormônios contrarreguladores)

Tratamento hipoglicemia

O melhor tratamento da hipoglicemia é sua **prevenção**. Os pacientes devem ser orientados

- A **insulina não deve ser aplicada em um local que será muito trabalhado durante a atividade física**, devido ao aumento da absorção da insulina a partir do tecido celular subcutâneo.
- Pacientes conscientes: pacientes com sintomas de hipoglicemia e capazes de engolir devem ingerir **15 g de carboidrato de absorção rápida** (p. ex., uma colher das de sopa de açúcar ou 30 mℓ de soro glicosado a 50% diluído em água filtrada). A glicemia capilar deve ser avaliada após 15 minutos; se não houver reversão da hipoglicemia, recomenda se repetir o processo.
- Pacientes torporosos ou em estado de coma: **administrar 30 mℓ de glicose a 50%, diluídas em 100 mℓ de SF 0,9% por via IV. Reavaliar a glicemia capilar em 5 minutos** e, não havendo recuperação, o procedimento deve ser repetido. Na indisponibilidade de acesso venoso,

pode-se administrar glucacon por via SC ou intramuscular (IM) e instalar o acesso venoso periférico.

- Em ambiente extra hospitalar, um familiar pode aplicar **glucagon IM ou SC** (1 mg para adultos e 0,5 mg para crianças), que, em geral, restaura a consciência ao paciente dentro de 15 minutos. Uma vez consciente, o paciente deverá **ingerir um alimento que contenha açúcar**.
- Se o glucagon não estiver disponível, pequenas quantidades de mel, xarope ou glicose em gel podem ser esfregadas na mucosa bucal do paciente, mas o efeito hiperglicemiante é mínimo.
- Hipoglicemia assintomática: Pacientes com hipoglicemia assintomática por resposta autonômica defeituosa devem elevar os níveis de glicemia média a serem alcançados, reduzir a dose total diária de insulina, usar esquemas de múltiplas pequenas doses de insulina Regular, aumentar o número de pequenos lanches durante o dia e incrementar a frequência de automonitoramento da glicemia. A troca das insulinas Regular e NPH pelos análogos de insulina de ação ultrarrápida e de ação lenta é bastante útil, visto que eles se acompanham de menor risco de hipoglicemia. Pacientes com hipoglicemias assintomáticas, detectadas pela aferição de glicemia capilar entre 2h e 3h da manhã, devem ser controlados com aumento da quantidade de alimentos ingeridos à hora de deitar e/ou com a redução da dose da insulina noturna.

Complicações crônicas

A) Retinopatia

Definição RD

- É uma complicação microvascular especifica do DM
- A RD está consistentemente associada a outras complicações do diabetes, e sua gravidade está ligada a um maior risco de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares.
- A RD proliferativa (RDP) é forte **preditora para doença arterial periférica**, aumentando o risco de ulceração e amputação dos membros inferiores

Classificação retinopatia

CLASSIFICAÇÃO	ACHADOS RETINIANOS
Ausência de retinopatia	Normal
Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) leve	Somente microaneurismas
RDNP moderada	Microaneurismas e outras alterações que não caracterizam retinopatia grave
RDNP grave	Qualquer uma dessas três alterações: • Hemorragias nos 4 quadrantes • Dilatações venosas em ≥ 2 quadrantes • Alterações vasculares intrarretinianas em pelo menos um quadrante
RDNP muito grave	Presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa grave
Retinopatia diabética proliferativa (RDP)	Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea

A doença ocular diabética não se limita apenas à retinopatia, podendo também acometer outros tecidos oculares

Tabela 3. Outras Doenças Oculares no Diabetes.

ESTRUTURA / DOENÇA	CARACTERÍSTICA
Pálpebras e vias lacrimais[21–22]	Blefarites, dacriocistites, abcessos e celulites orbitária
Córnea[23–24]	Diminuição da sensibilidade, erosões recorrentes, úlceras e complicações do uso de lentes de contato, neuropatia diabética córnea
Cristalino[25–28]	Flutuações refracionais associadas à variabilidade glicêmica por efeito osmótico. Desenvolvimento mais frequente e mais precoce de catarata, com risco de piora da RD e do EMD com a cirurgia
Glaucoma[29]	Glaucoma neovascular
Neuropatias[30–32]	Papilopatia diabética, lesões dos nervos oculomotores

Fatores de risco para RD

Tabela 2. Fatores de Risco Identificados para RD.

Duração do diabetes[8]	Gestação[12]	Variabilidade glicêmica[16–17]
Doença renal crônica[9]	Hipertensão arterial sistêmica[13]	Hipoglicemia[18]
Mau controle glicêmico[10]	Dislipidemia[14]	Anemia[19]
Puberdade[11]	Melhora muito rápida do controle glicêmico em indivíduos cronicamente mal controlados[15]	Transtornos alimentares[20]

Rastreamento e condutas iniciais RD

O rastreamento da RD e do EMD em suas fases iniciais justifica-se pela ausência de sintomas e pela eficácia do tratamento preventivo da perda visual.

R1 – É RECOMENDADO iniciar o **rastreamento da RD** em todos os **adultos com DM1 ao completar 5 anos de duração do diabetes**.

R2 – Em **crianças e adolescentes com DM1**, DEVE SER CONSIDERADO o rastreamento da RD **a partir dos 11 anos de idade com, pelo menos, 2 a 5 anos de duração do diabetes**.

> A RD progride mais rapidamente nos jovens com **DM1** do que com DM2
>
> Pessoas com **mau controle do DM1** e **transtornos alimentares** são mais propensos a desenvolver RD antes do esperado

R3 – Em pessoas com **DM2**, É RECOMENDADO iniciar o **rastreamento de RD no momento do diagnóstico do diabetes.**

> Pacientes com DM2 frequentemente são diagnosticados após longo tempo de duração do DM e por isso o rastreamento deve ser feito ao diagnóstico.

R4 – Após rastreamento inicial da RD, na ausência de RD ou em casos de RD leve, é RECOMENDADO **acompanhamento anual**.

R5 – É RECOMENDADO realizar avaliação oftalmológica inicial, contando ao menos com exame de retinografia ou mapeamento de retina e biomicroscopia de fundo.

> As principais estratégias para rastreamento de RD são: o mapeamento de retina por meio de o**ftalmoscopia indireta, a biomicroscopia de fundo**

e a retinografia, exame que consiste em fotografias padronizadas da retina

R6 – O uso de programas que utilizam a fotografia retiniana com leitura remota DEVE SER CONSIDERADO para ampliar o acesso ao rastreamento da RD

R7 – Em mulheres com **DM prévio à gestação que engravidam**, têm planos de engravidar ou com **DM diagnosticado na gestação**, é RECOMENDADO **aconselhamento sobre os riscos envolvendo RD e encaminhamento para exame oftalmológico**. Na gestação há maior risco de desenvolvimento e progressão de RD

R8 – Em gestantes com DM preexistente, é RECOMENDADO realizar exame da retina a cada trimestre durante a gestação e durante o primeiro ano pós-parto. O **rastreamento de RD deve ser feito em mulheres com DM diagnosticado na gestação, pois estas têm risco de apresentar RD ao diagnóstico**, diferentemente do que ocorre no DMG. **Mulheres que desenvolvem DMG não requerem exames oftalmológicos durante a gravidez, pois não parecem ter maior risco de desenvolver RD**

R11 – É RECOMENDADO **otimizar o controle da pressão arterial para reduzir o risco e retardar a progressão da RD**. A pressão sistólica foi preditora da incidência de RD, e a pressão diastólica preditora de sua progressão em quatro anos. Em pessoas com DM2, a pressão arterial não foi preditora de incidência nem de progressão da RD.

R12 – O **tratamento da dislipidemia** É RECOMENDADO para reduzir o risco de fotocoagulaçãoe retardar a progressão da RD.

R13 – É RECOMENDADO **encaminhar os indivíduos com diagnóstico de edema macular, RDNP grave ou RDP a um oftalmologista** com experiência no manejo de RD.

R16 – Na presença de RD, é RECOMENDADA a **manutenção do uso de ácido acetilsalicílico quando em uso para proteção cardiovascular**

R20 – É RECOMENDADO sempre **avaliar o controle glicêmico antes do exame oftalmológico para refração**. A hiperglicemia é a principal causa das alterações refrativas transitórias em pessoas com DM

R21 – É RECOMENDADO melhorar o controle glicêmico no pré operatório e no pós-operatório de cirurgias intraoculares, em razão do maior risco de progressão da retinopatia nos meses subsequentes.

B) Doença renal do diabetes

Definição DRD

Diabetes é a causa mais comum de doença renal crônica. A etnia é um fator importante. **Asiáticos** têm uma alta predisposição para desenvolver DRD, e afeta 60% dos hipertensos com DM2. A prevalência é muito heterogênea de acordo com as etnias e regiões demográficas.

O **diabetes dobra o risco de DRC**. A **DRD** é um fator de risco independente para doença cardiovascular. A **albuminúria** é preditora independente para eventos cardiovasculares e para IC no indivíduo com DM e DRC. Um estudo mostrou no **DM1 e no DM2** a albuminúria muito elevada **(macroalbuminúria)** foi a principal preditora de **mortalidade**, independente da TFGe e de outros fatores de risco cardiovasculares.

A **DRD** tem sido diagnosticada com base na **persistência da elevação da albuminúria e no subsequente declínio da TFGe**, que é amplamente reconhecido como fenótipo clássico. Três novos fenótipos distintos têm sidoreportados e são caracterizados por:

- ✓ **Regressão da albuminúria**
- ✓ **Rápido declínio da TFGe**
- ✓ **DRD sem albuminúria**

Alguns pacientes apresentam um rápido declínio da TFGe (>4 ml/ min/1.73 m2/ano) que está associado a um prognóstico ruim, tanto renal como cardiovascular. Há uma provável contribuição da hipertensão neste grupo. O grupo não-albuminúrico se associa a um fenótipo de maior frequência em mulheres, com hipertensão e tabagismo e ausência de retinopatia

Estágios da DRD

				Categorias de albuminúria (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30	30 - 299	≥ 300
Categorias de TFG (mL/min/1,73m²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuida	60 - 89			
	G3a	Leve/moderada mente diminuída	45 - 59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30 - 44			
	G4	Muito diminuída	15 - 29			
	G5	Falência renal	< 15			

	Risco baixo		Risco Intermediário		Risco Alto		Risco Muito alto

Rastreamento e condutas iniciais DRD

R1 – É RECOMENDADO que o **primeiro rastreamento da DRD** seja feito com **amostra de urina aleatória** para determinação da Razão Albumina Creatinina (RAC) e determinação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) determinada pela creatinina sérica, a partir da equação CKD EPI. O rastreamento deve ser feito logo ao diagnóstico no DM2, e aos 5 anos do diagnóstico de DM1, e repetido, 1 a 4 vezes ao ano. A TFGe e a RAC são preditores independentes do curso evolutivo da doença renal e do risco de mortalidade. Portanto, ambas devem ser utilizadas simultaneamente no rastreamento da DRD. **No DM2, o rastreamento da DRD deve ser realizado no momento do diagnóstico do DM, pois 7% dos pacientes já têm aumento da albuminúria nesse momento**.

❗ A **razão albumina / creatinina** deve ser dosada em **amostra aleatória de urina**, por facilidade na coleta. Não há necessidade de coletar urina de 24 horas para rastreamento, diagnóstico e seguimento da DRD.

R2 – É RECOMENDADO que **todo teste anormal da RAC** seja confirmado em, pelo menos, **2 de 3 amostras repetidas no período de três a seis meses** por causa da variabilidade diária. Os pontos de corte de albumina em amostra de urina (>30 mg/g ou >30 mg/L) são derivados de comparação com amostras de urina de 24 h

O quadro 1. descreve os principais sinais de alerta

Quadro 1. Sinais de alerta

- Albuminúria em pacientes com DM1 com menos de 5 anos de doença.
- Início abrupto ou proteinúria rapidamente progressiva.
- Proteinúria nefrótica (>3,5g ao dia).
- Declínio rápido da TFGe >4ml/min/1,73m² ao ano.
- Queda rápida da TFGe (>30%) após início de IECA/BRA ou ISGLT2.
- Sedimento urinário alterado.
- Manifestações clínicas de outras doenças sistêmicas.

R3 – Em indivíduos com **DM1 ou DM2**, É RECOMENDADO buscar a meta de **HbA1c 6,5-7%**, quando a **TFGe for maior que 60 ml/ min/1.73m2 e a RAC maior que 30mg/g**, para reduzir a progressão da albuminúria e a progressão da DRD a longo prazo.

R4 – É RECOMENDADO atingir e manter a meta de **HbA1c entre 7-7,9% em indivíduos com DM1 ou DM2, quando a TFGe for menor que 60 ml/min/ 1.73m2 ou o paciente estiver em diálise, para evitar excesso de mortalidade** → indivíduos com HbA1c ≤ 5,4% ou ≥ 8,5% apresentaram aumento do risco de mortalidade.

> Em pacientes com DRD avançada, nos estágios 4-5 a melhor evidência disponível sugere que seja adequada uma HbA1c entre 7 e 7,9%

O **tratamento da DRD no DM2** visa **evitar a progressão para doença renal** terminal, **intervir nos eventos cardiovasculares e evitar a morte**. Para isso, os fatores de risco de progressão, como a hiperglicemia, hipertensão arterial, albuminúria, dislipidemia, tabagismo, obesidade, alimentação inadequada e sedentarismo, devem ser abordados

R9 – A **metformina** É RECOMENDADA, em **associação ao iSGLT2**, para **melhora adicional do controle glicêmico**, visando atingir a meta de HbA1c. A dose de metformina deve ser reduzida para até 1g ao dia, se a TFGe estiver entre 30-45ml/min/1.73m2, e suspensa se menor que 30ml/min/1.73m2, pelo maior risco de acidose lática. Este painel considerou que o uso dos ISGLT2 deve ser associado desde o início do tratamento à metformina, quando a meta de HbA1c não for atingida, para melhora do controle glicêmico, uma vez que a queda da filtração glomerular reduz a eficácia dos inibidores do SGLT2 no controle da glicemia.

R11 – Em pacientes com **DM2, DRD e TFGe maior que 20ml/min/1,73m², os agonistas do GLP-1 (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) PODEM SER CONSIDERADOS para redução do risco cardiovascular, do peso e para melhora do controle glicêmico** - o uso dos agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RA), tanto diário como semanal estão associados à diminuição de peso, melhora do controle glicêmico e indiretamente do desfecho renal composto (progressão da albuminúria, duplicação da creatinina e morte de causa renal).

R13 – O uso de **insulina** É RECOMENDADO para melhora do controle glicêmico em indivíduos com **DM2 e DRD com TFGe menor que 30 mL/HbA1c estiver acima da meta.** O metabolismo da glicose e da insulina é alterado em pacientes com doença renal avançada. Existe um grande risco de hipoglicemia por causa da redução da gliconeogênese renal, da redução da depuração e degradação renal da insulina, do aumento da captação de glicose na diálise, do prejuízo na contra regulação hormonal e da privação nutricional.

R18 – A meta de pressão arterial RECOMENDADA para pacientes com DRD é **abaixo de 130/80 mmHg**, por estar associada a menor risco de AVC, IAM e à redução de albuminúria, em pacientes com DM2. Níveis de PA ≤120/80 mmHg estão associados a aumento de eventos cardiovasculares

R19 – O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (**IECA**) ou de bloqueadores do receptor da angiotensina II (**BRA**) É RECOMENDADO para pacientes que apresentem **RAC>30mg/g, com o objetivo de reduzir a progressão da doença renal, independentemente dos níveis da pressão arterial**.

R23 – O uso de **estatinas de alta potência** É RECOMENDADO em pacientes com **DRD e TFGe menor que 60 mL/min/1,73m² (não dialítica) e em pacientes pós-transplante renal, com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares**.

R24 – Em **pacientes com DRD em diálise, sem doença arterial coronariana clínica, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar o uso de estatinas**. No entanto, nos pacientes que já usavam estatina antes do início da diálise, esta deve ser mantida.

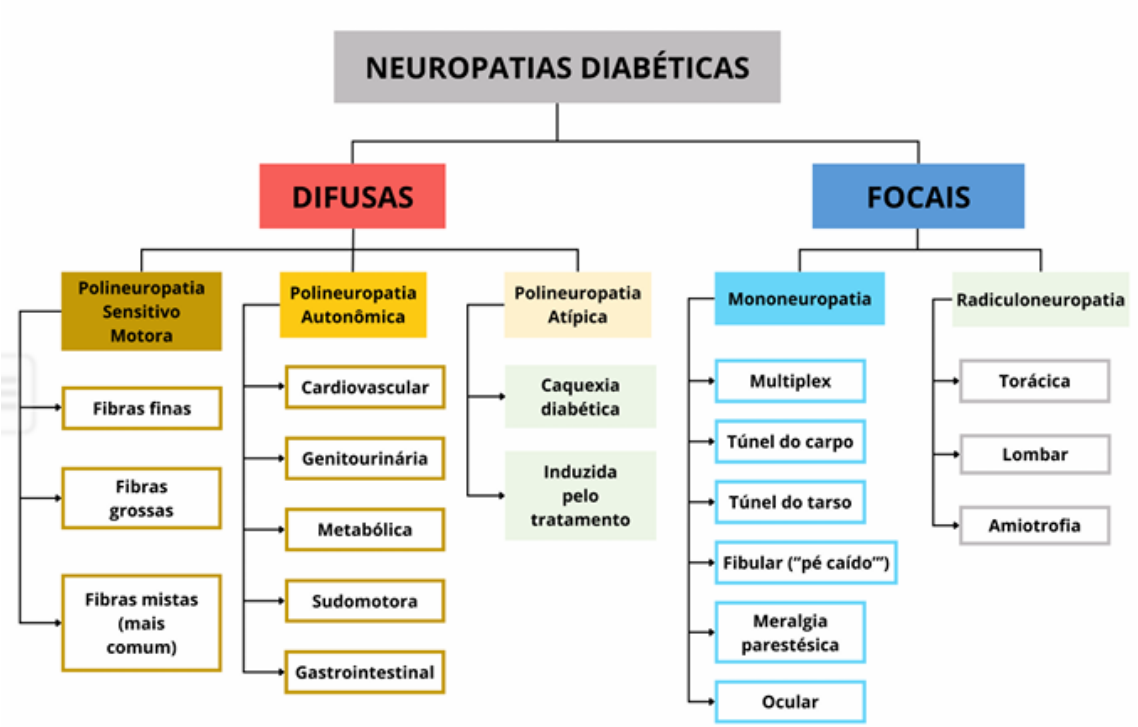
C) Neuropatias

As neuropatias diabéticas (ND) constituem a complicação crônica mais prevalente, subdiagnosticada e subtratada do diabetes mellitus. A **neuropatia periférica diabética (NPD)** é uma complicação precoce e polimórfica em que, pelo menos, metade dos indivíduos permanece assintomática por muitos anos, enquanto a outra metade manifesta-se com **dor neuropática aguda ou crônica (menos ou mais de 3 meses de evolução), reconhecida como neuropatia periférica diabética dolorosa (NPDD).**

Definição ND

- A ND é definida pela presença de **sintomas ou sinais de disfunção dos nervos de forma difusa ou focal em pessoas com DM após a exclusão de outras causas**.
- Já a **Neuropatia periférica diabética é a forma mais comum de ND** é uma doença como uma "lesão difusa, simétrica, distal e progressiva das fibras sensitivo-motoras e autonômicas, causadas pela hiperglicemia crônica e por fatores de risco cardiovasculares
- A NP diabética dolorosa caracteriza-se por **dor neuropática na área corpórea afetada pela neuropatia**, que **piora com repouso, durante o sono, e melhora com atividade física**. A dor crônica traz impacto negativo na qualidade de vida, no humor e na funcionalidade de pessoas com diabetes, causando comorbidades graves, como insônia, ansiedade, depressão e perda de funcionalidade

Classificação ND



Rastreamento e diagnóstico RD

- Em indivíduos com DM, o diagnóstico da NPD é essencialmente **clínico** e baseia-se na presença de **dois ou mais testes ou sinais neurológicos alterados**. Deve ser firmado após a exclusão de outras causas, independentemente dos sintomas.
- Para melhor acurácia diagnóstica, o ideal é que a metodologia a ser utilizada tenha a capacidade de avaliar tanto as fibras nervosas finas, (mais precocemente acometidas, incluindo sensibilidade térmica, dolorosa e função sudomotora) e fibras nervosas grossas (reflexos tendíneos, sensibilidade vibratória, tátil e de posição).
- O diagnóstico da NPD é de **exclusão**, e as neuropatias não diabéticas associadas à deficiência de vitamina B12, etilismo, hipotiroidismo, síndrome do túnel do carpo, excesso de vitamina B6 ou drogas, substâncias neurotóxicas e metais pesados devem ser consideradas, pois podem ocorrer concomitantemente nos indivíduos diabéticos.

A tabela 1 mostra os principais testes, tanto para rastreio, quanto para diagnóstico da NPD:

Tabela 1. Escalas para rastreamento e diagnóstico da NPD: sensibilidade, especificidade e tipo de fibra avaliada.

Testes (Rastreio)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Tipo de fibra avaliada
Fibras grossas			
DPN-Check	95	71	Grossas
Biotesiômetro	61 a 80	64 a 76	Grossas
Monofilamento 10 g	19 a 59	64 a 87	Grossas
Diapasão	1 a 19	87 a 89	Grossas
Fibras finas e grossas			
Escore de Toronto modificado	98	97	Finas e grossas
Escore de comprometimento neuropático (ECN/NDS)	89	100	Finas e grossas
Escore de Michigan (MDNS)	80	100	Finas e grossas
Fibras finas			
NeuroPad	86 a 89	60 a 65	Finas

- Todos os pacientes com DM devem ser examinados para pesquisa da **neuropatia periférica diabética** no momento do diagnóstico de DM2 e 5 anos após o diagnóstico de DM1.
- Pacientes cujo rastreamento foi negativo devem ser reavaliados anualmente.
- Os melhores testes para **rastreamento** são o **biotesiômetro** e a **sensibilidade térmica**. Já, para o diagnóstico definitivo da NPD, a SBD recomenda o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), esquematizado na Tabela 2

Escore de Comprometimento Neuropático (ECN/NDS)

Teste	Direira	Esquerda
Sensibilidade Vibratória - 128 Hz	Preservada: 0 Alterada: 1	Preservada: 0 Alterada: 1
Sensibilidade Térmica	Preservada: 0 Alterada: 1	Preservada: 0 Alterada: 1
Dor Superficial	Ausente: 0 Presente: 1	Ausente: 0 Presente: 1
Reflexo Aquileu	Normal: 0 Presente com reforço: 1 Ausente: 2	Normal: 0 Presente com reforço: 1 Ausente: 2

INTERPRETAÇÃO	
SOMA BILATERAL DOS PONTOS	**GRAU DE NEUROPATIA**
0-2	**Ausente**
3-5	**Leve**
6-8	**Moderada**
9-10	**Severa**

❗Situações especiais para rastreamento: Pacientes com pré diabetes que apresentem sintomas neuropáticos devem ser avaliados para verificar possível presença de NPD de fibras finas. Pacientes com neuropatia essencial (criptogenética) devem ser submetidos a um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) para diagnóstico de pré-DM.

Tratamento: leva em consideração 3 princípios

Tratamento RD

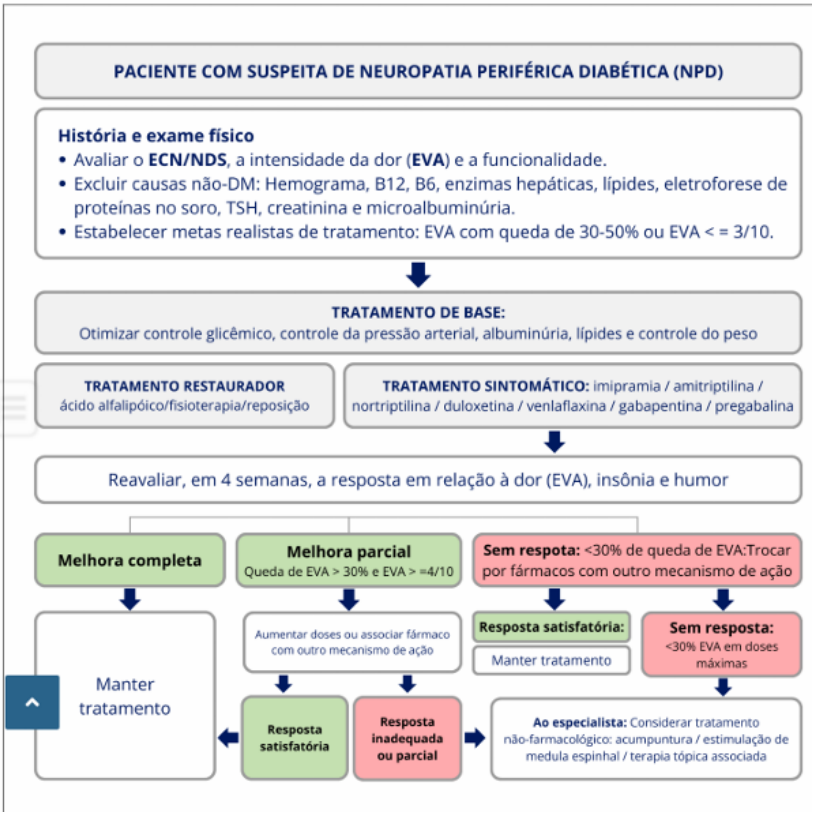
Tratamento de base: interfere na história natural da doença. Este deve abordar, além do **controle glicêmico**, os fatores de riscocardiovasculares, como controle da hipertensão arterial, da albuminúria, dos lípides, do peso, etilismo e tabagismo.

Tratamento restaurador (ou fisiopatológico) que visa restaurar a função neural e a funcionalidade do paciente, se possível. o tratamento restaurador da NPD compreende três princípios; **fisioterapia ácido alfa-lipóico** e, se necessário, **reposição racional de vitamina D e B-12**

Tratamento sintomático (que pode ser farmacológico ou não farmacológico), direcionado para o controle da dor neuropática. As drogas de primeira linha são os **antidepressivos tricíclicos (ADT) (amitriptilina); antidepressivos duais (ADD) (duloxetina e venlafaxina) e anticonvulsivantes (gabapentina)** → SEMPRE começar com doses baixas e ir titulando a cada 4 ou 8 semanas até as doses máximas toleradas antes de julgar pela ineficácia. É importante distinguir a dor neuropática da parestesia não dolorosa, pois, neste último caso, há resolução apenas com a melhora do controle glicêmico.

❗ Avaliação da dor neuropática: Escala Visual Analógica (EVA) A EVA consiste em uma escala visual de intensidade de dor informada pelo paciente, situando-se entre 0 e 10, sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máximo suportável pelo paciente. Se não houver dor a classificação é 0; dor leve, 1-3; dor moderada, 4-7; dor intensa, 8-10.

Figura 2. Fluxograma para estratégia de manejo da neuropatia periférica diabética.


PACIENTE COM SUSPEITA DE NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA (NPD)
História e exame físico
• Avaliar o ECN/NDS, a intensidade da dor (EVA) e a funcionalidade.
• Excluir causas não-DM: Hemograma, B12, B6, enzimas hepáticas, lípides, eletroforese de proteínas no soro, TSH, creatinina e microalbuminúria.
• Estabelecer metas realistas de tratamento: EVA com queda de 30-50% ou EVA < = 3/10.
TRATAMENTO DE BASE:
Otimizar controle glicêmico, controle da pressão arterial, albuminúria, lípides e controle do peso
TRATAMENTO RESTAURADOR
ácido alfalipóico/fisioterapia/reposição
TRATAMENTO SINTOMÁTICO: imipramia / amitriptilina / nortriptilina / duloxetina / venlaflaxina / gabapentina / pregabalina
Reavaliar, em 4 semanas, a resposta em relação à dor (EVA), insônia e humor
Melhora completa
Melhora parcial
Queda de EVA > 30% e EVA > =4/10
Sem resposta: <30% de queda de EVA:Trocar por fármacos com outro mecanismo de ação
Manter tratamento
Aumentar doses ou associar fármaco com outro mecanismo de ação
Resposta satisfatória:
Manter tratamento
Sem resposta:
<30% EVA em doses máximas
Resposta satisfatória
Resposta inadequada ou parcial
Ao especialista: Considerar tratamento não-farmacológico: acumpuntura / estimulação de medula espinhal / terapia tópica associada

R1 – **Todos os pacientes com DM devem ser examinados para pesquisa da neuropatia periférica diabética no momento do diagnóstico de DM2 e 5 anos após o diagnóstico de DM1**

R2 – Para o rastreamento da neuropatia periférica diabética, DEVE SER CONSIDERADO o uso de um **teste de alta sensibilidade** para avaliar **fibras finas** (sensibilidade térmica, dolorosa ou função sudomotora) e outro teste para **fibras grossas** (sensibilidade vibratória, preferentemente com biotesiômetro).

R4 – Para o diagnóstico definitivo da **neuropatia diabética periférica**, É RECOMENDADO utilizar o **escore de comprometimento neuropático**

R5 – A **microscopia confocal** da córnea é um exame não invasivo que PODE SER CONSIDERADO no diagnóstico da neuropatia diabética.

R6 – É RECOMENDADO **otimizar o controle glicêmico** para **evitar ou atrasar o desenvolvimento da NPD em indivíduos com DM1**. O controle glicêmico intensivo e estável é importante tanto na prevenção como no tratamento da NPD.

R7 – É RECOMENDADO **otimizar o controle glicêmico para retardar a progressão da NPD em indivíduos com DM2**. O controle glicêmico tem efeito modesto, mas importante, no curso da NPD → A falta de um efeito maior e independente por parte do controle glicêmico pode refletir uma diferença na fisiopatologia da NPD no DM2, que, por sua vez, pode estar relacionada aos componentes da síndrome metabólica.

R8 – Para prevenção da NPD, É RECOMENDADO a implementação de medidas de **estilo de vida**, visando perda de peso, dieta saudável e moderada atividade física aeróbica e de resistência, além de cessar tabagismo e o uso de álcool.

R11 – **ácido alfa-lipoico (AAL)** DEVE SER CONSIDERADO no tratamento da NPD leve a moderada, para uso no longo prazo, visando melhora da força muscular e estabilização do déficit neuropático, considerando sua segurança e custo benefício

R12 – E como tratamento de **1º linha para a NPDD**, É RECOMENDADO o uso em **monoterapia de antidepressivos tricíclicos, duloxetina, venlafaxina ou gabapentina, com eficácia comprovada e boa proporção entre risco benefício**.

R13 – Como tratamento de **2º linha da NPDD**, É RECOMENDADO a terapia combinada com **duas drogas de primeira linha, com mecanismos de ação diferentes ou o uso de pregabalina**.

R15 – Acupuntura ou eletroacupuntura PODEM SER CONSIDERADAS como terapias adjuvantes que não respondem ou não toleram os tratamentos.

R18 – NÃO É RECOMENDADO o uso rotineiro de opioides em NPDD em razão da falta de evidências sobre a eficácia no longo prazo e do potencial de tolerância, dependência, overdose e eventos adversos sérios

D) Macroangiopatias

Definição macroangiopatias

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, as macroangiopatias referem-se às **complicações que acometem as grandes artérias, sendo especialmente importantes em pacientes com diabetes**.

As principais macroangiopatias são:

- **Doença arterial coronariana (DAC):** inclui **IAM** e **angina**, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade cardiovascular em diabéticos.
- **Doença cerebrovascular:** engloba eventos como o acidente vascular cerebral (**AVC**)
- **Doença arterial periférica (DAP):** caracterizada pela diminuição do fluxo sanguíneo nas extremidades, especialmente nas pernas, aumentando o risco de úlceras e amputações.

Essas condições estão interligadas por processos ateroscleróticos que se aceleram na presença de diabetes, sendo fundamentais na avaliação e manejo clínico desses pacientes.

Recomendações extras:

- Em pessoas com **DM e RISCO INTERMEDIÁRIO**, É RECOMENDADO iniciar uma **estatina**, independentemente do nível de colesterol inicial. - Em pessoas com DM e RISCO INTERMEDIÁRIO, é RECOMENDADO atingir a meta de **LDL-c menor que 100 mg/dL** ou de colesterol não-HDL menor do que 130 mg/dL com o uso de qualquer estatina.
- Em adultos com **DM e RISCO BAIXO**, estatinas DEVEM SER CONSIDERADAS para redução do risco cardiovascular no longo prazo, buscando a **meta de LDL < 100 mg/dL** ou de colesterol não-HDL < 130 mg/dL.
- Em pessoas com diabetes SEM doença coronariana clínica, DEVE SER CONSIDERADO, como meta de tratamento, pressão < 130 < 80 mmHg, se bem toleradas.
- Em pessoas com **diabetes e doença coronariana clínica**, DEVE SER CONSIDERADO manter a pressão arterial **abaixo de 130/80 mmHg, porém evitando reduções para abaixo de 120/70 mmHg**.
- Em pessoas **idosas acima dos 80 anos**, **com diabetes meta de PA sistólica de 130 mmHg a 139 mmHg e de PA diastólica de 70 mmHg a 79 mmHg**.
- Em pessoas com **diabetes e albuminúria** (Alb/cre > 30 mg/g), É RECOMENDADO que as metas de pressão arterial sistólica e de pressão arterial diastólica sejam estabelecidas **abaixo de 130 mmHg e 80 mmHg**, respectivamente, para atenuar a progressão da doença renal do diabetes.

Úlcera nos pés

R1 – Em pessoas com diabetes e risco muito baixo para ulceração (Categoria de risco 0), É RECOMENDADO a realização do **exame anual dos pés** (Quadro 4). O rastreio deve incluir o teste com o monofilamento de 10g (Semmes-Weinsten), (ou alternativamente o Ipswich Touch Test-IpTT) e o exame físico, procurando sinais de neuropatia periférica e doença arterial periférica.

É RECOMENDADO realizar o rastreamento periódico de fatores de risco para úlcera de acordo com as categorias de risco (Quadro 1).

- Categoria 1: cada 6 a 12 meses
- Categoria 2: cada 3 a 6 meses
- Categoria 3: cada 1 a 3 meses

É RECOMENDADO a uma pessoa com diabetes que teve uma úlcera plantar cicatrizada (grupo de risco 3) a prescrição de um calçado terapêutico que reduza de forma eficaz a pressão plantar durante a marcha, com o objetivo de auxiliar na prevenção da recorrência.

Fatores de risco principais:

- Perda da sensibilidade protetora (PSP): tátil, vibratória, térmica
- História de doença arterial periférica (DAP)
- Presença de deformidades nos pés (DEF)
- História prévia de ulceração (UP)
- Amputação prévia de membros inferiores (AMP)

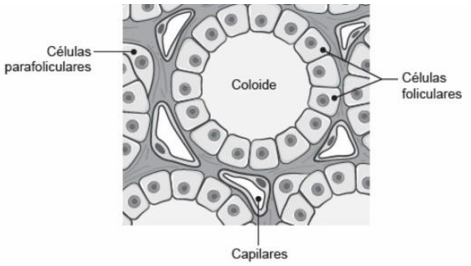
Sinais e sintomas

- Dor nos pés ao caminhar
- Dor em repouso
- Parestesias
- Claudicação
- Calçados inadequados ou inexistentes
- Cor e temperatura da pele
- Edema
- Infecção fúngica superficial

Tireoide

Anatomia tireoide

- A glândula tireoide é altamente **vascularizada** principalmente pela **artéria tireóidea superior (ramo da carótida externa)** e pela **artéria tireóide inferior (ramo da subclávia)**
- É constituída por folículos e estroma rico em vasos sanguíneos
- O folículo tireoidiano representa a unidade anatomofuncional da glândula e é constituído por uma camada epitelial simples, com as células foliculares formando estruturas circulares contendo coloide em seu interior e assentadas sobre uma membrana basal
- A altura das células foliculares varia de acordo com seu grau de atividade: cuboide → inativas e colunares → estimuladas
- As células **parafoliculares** ou células C secretam **calcitonina**



Fisiologia

A glândula produz dois hormônios principais:

- Tetraiodotironina (tiroxina ou T4)
- Tri-iodotironina (T3)

O acoplamento de duas moléculas de DIT origina T4, enquanto a junção MIT + DIT origina T3. A tireoide produz **100% de T4** e **20% T3 circulantes** → T4 pode ser considerado pró-hormônio porque é convertido em T3 pela ação da **desiodinase**

A. Metabolismo do iodo

- A **dieta** é a forma mais importante de iodo mas no corpo ele também é reposto por meio do **iodo liberado pela desiodinação das iodotirosinas na célula tireoidiana**
- A **proteína NIS** está na superfície apical dos enteritos e tem partipacao na absorção do iodo pelo intestino delgado
- Em situações de suficiência de iodo, em torno de 10% do iodo ingerido são utilizados pela tireoide, sendo o restante eliminado pelos rins

B. Transporte do iodo

- O **iodeto** entra na célula tireoidiana pela **proteína NIS (estimulado pelo TSH)** por transporte ativo contra o gradiente eletroquímico → esse

processo permite que a tireoide mantenha a concentração de iodeto em níveis 30 a 40 vezes maiores que o plasmático

❗ Mutações no gene NIS ocasionam defeito no transporte de iodo, uma condição autossômica recessiva caracterizada por hipotireoidismo, bócio, baixa captação tireoidiana de iodo e baixa relação saliva/plasma de iodo.

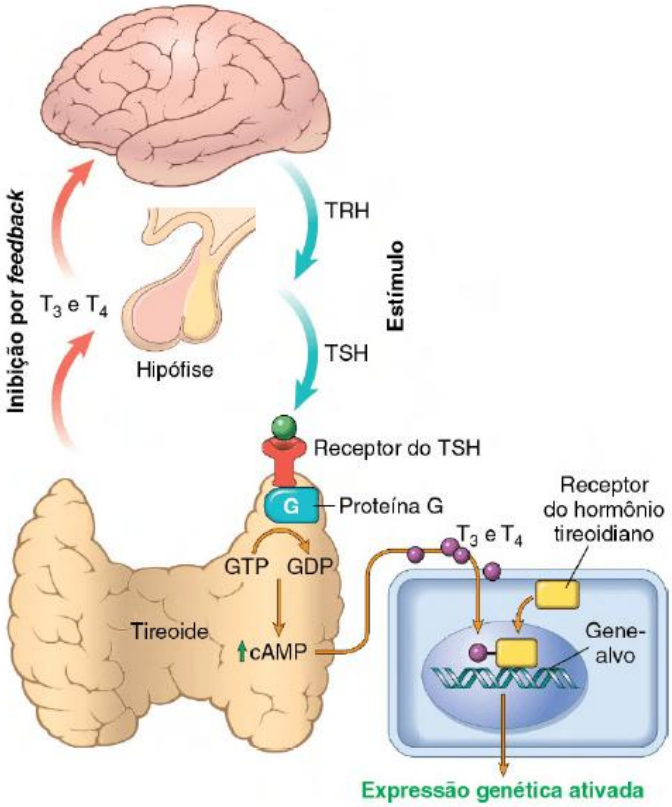
- Depois de entrar na célula o iodo vai para o **coloide** através da membrana apical → esse transporte é realizado pela **glicoproteína pendrina**
- Dentro da célula tireoidiana o iodo é oxidado pelo **peróxido de hidrogênio** e incorporado em resíduos de tirosina → **organificação**. Com isso forma-se MIT e DIT e **essas reações são catalisadas pela tireoperoxidase (TPO)**
- A **tireoglobulina** é uma glicoproteína e principal componente do coloide. Ela serve de **matriz para síntese de T3 e T4 e como forma de armazenamento de iodo**
- A Tg recém-formada é incorporada a vesículas endocíticas que se fundem com a membrana apical da célula e liberam a Tg dentro do lúmen folicular. Na borda apical da célula tireoidiana, as tirosinas presentes da Tg serão iodadas e armazenadas no coloide
- A **tireoperoxidase (TPO)** é responsável pela **catálise de 3 reações** da biossíntese hormonal:
  - Oxidação do iodo
  - Incorporação do iodeto nos resíduos tirosina da Tg (organificação)
  - Acoplamento de iodotirosinas, formando iodotironinas.
- **Defeitos recessivos do gene da TPO** são as **causas mais frequentes de hipotireoidismo congênito** por disormoniogênese.
- A TPO é o principal componente do **antígeno microssomal** que corresponde ao alvo dos autoanticorpos presentes na tireoidite autoimune ou de Hashimoto, causando destruição da glândula. A formação de TPO é estimulada pelo TSH.
- Diversas enzimas antioxidantes, entre elas a glutationa peroxidase, protegem a célula tireoidiana de dano por estresse oxidativo, uma vez que o excesso de H_2O_2 é tóxico para a célula. O desequilíbrio entre o sistema de produção e eliminação de H_2O_2 pode resultar em disfunção celular

A organificação e o acoplamento são catalisadas pela TPO

- No processo de acoplamento, **duas moléculas de DIT** unem-se para formar **T4**, e **uma molécula de DIT une-se a uma molécula de MIT** para formar **T3**.
- A enzima desalogenase 1 (DEHAL 1) é responsável pela desiodinação de MIT e DIT que são liberadas juntamente com os hormônios T3 e T4 após a proteólise da Tg. Sua ação resulta na liberação de iodo, o qual pode ser reutilizado para síntese hormonal

1. Regulação da função tireoidiana

- A função tireoidiana é controlada pelo **eixo hipotálamo-hipófise tireoide**, pelas desiodinases e pelo aporte de iodo. O hormônio estimulante da tireoide – tireotropina (TSH) é o principal fator controlador do crescimento da célula folicular. O **TSH é sintetizado na adeno-hipófise**
- Estimulação crônica do TSHR induz ativação da via do AMPc, que, por sua vez, provoca hiperplasia da tireoide e hipertireoidismo. Esse processo ocorre na doença de Graves, na qual autoanticorpos estimuladores (TRAb) ligam-se ao receptor e mimetizam a ação do TSH
- A ativação patológica do TSHR também pode ocorrer de modo ligante independente, constitutivo, por meio de mutações com ganho de função. Quando estas são somáticas, causam doença nodular tóxica (nódulo tóxico ou bócio multinodular tóxico)
- A secreção do TSH é estimulada pelo TRH e inibida pelos HT, **T3** é o principal **regulador negativo da síntese de TSH**, exercendo seus efeitos por meio da ligação ao receptor de hormônio tireoidiano (RT), regulando a expressão gênica. A sua secreção também é **inibida por somatostatina, dopamina, agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina e glicocorticoides**.
- O **hormônio liberador de tireotrofina (TRH) é sintetizado no hipotálamo** e se liga a um receptor específico na membrana dos tireotrofos e das células produtoras de prolactina, estimulando a síntese de TSH e prolactina



C. Iodo

- Fatores importantes que **regulam a função tireoidiana** são a ativação do NIS pelo TSH, o consequente acúmulo de iodo na tireoide e a própria concentração do iodo.
- A **biossíntese de HT é inibida por altas doses de iodo**, fenômeno conhecido como o efeito de Wolff-Chaikoff → protege a tireoide dos efeitos deletérios da sobrecarga de iodo
- A tireoide também consegue se **adaptar** quando tem **ingestão insuficiente de iodo** → ocorre **queda** rápida na concentração plasmática de **T4** e **aumento de TSH**. Não se observa queda de T3 sérica, sugerindo que o **estímulo para o aumento do TSH venha de uma queda em T3 gerada intracelularmente a partir de T4 na hipófise**
- A taxa de produção tireoidiana de **T3 pode aumentar apesar da queda na secreção do T4**

D. Desiodinases

- A **desiodinase tipo 2 (D2)** encontra-se na **hipófise**, no cérebro, no tecido adiposo marrom e no músculo esquelético, e **converte T4 em T3**
- A **desiodinase tipo 3 (D3)** é o principal inativador fisiológico dos HT e **metaboliza T4 e T3 em compostos inativos**. É expressa na placenta, no cérebro e na pele

E. Ação dos hormônios tireoidianos

- Os HT exercem suas ações por meio de receptores nucleares que se ligam ao DNA em regiões específicas, para promover a transcrição de genes
- Os receptores de hormônio tireoidiano (TR) são fatores de transcrição ligante-reguláveis, que se ligam ao HT e ao DNA
- Os TR ligam-se a diferentes TRE localizados nas regiões promotoras dos genes-alvo

❗ Conclusão: a síntese de hormônios tireoidianos é um processo sequencial, dependente de **aporte adequado de iodo** e **funcionamento de uma série de proteínas envolvidas na hormoniogênese**. A função tireoidiana é controlada pelo **eixo hipotálamo hipófise-tireoide**, pelas desiodinases e pelo aporte de iodo. **T4** é o mais importante produto da tireoide e é convertida para a forma ativa, **T3**, pela ação de uma desiodinase. As **ações biológicas são decorrentes de T3**, que se liga a um receptor nuclear específico nas células-alvo para modular a expressão gênica.

Hipotireoidismo

1. Definição hipotireoidismo

- O hipotireoidismo é caracterizado por uma **produção deficiente** de hormônio tireoide pela glândula
- A forma **grave** é chamada de hipotireoidismo **manifesto** (OH) já a forma **moderada** é o hipotireoidismo **subclínico** (HS)
- Pode ser classificado em **primário** por **mau funcionamento da tireoide**, **secundário** de **causa hipofisária, por deficiência de hormônio tireoestimulante [TSH]**, também denominado tireotrofina ou **terciário** por **deficiência hipotalâmica do hormônio liberador de tireotrofina [TRH])**

2. Etiologia hipotireoidismo

- **Hipotireoidismo primário manifesto (OH)** refere-se à produção **reduzida de hormônio tireoidiano**, o que causa um **aumento nos níveis de TSH**
    - A produção diminuída de hormônio pode ser devido a redução da estimulação da glândula devido a **diminuição da ação do hormônio liberador de tireotropina (TRH) ou TSH.**
    - O hipotireoidismo também pode ser explicado por uma **ação reduzida** dos hormônios tireoidianos em **órgãos-alvo**, como nos casos raros de resistência ao hormônio tireoidiano

> ! A causa mais comum é a **tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto)**

    - ATambém pode resultar do tratamento do hipertireoidismo com cirurgia, medicamentos antitireoidianos ou irradiação
    - A deficiência e o excesso de iodo são causas bem reconhecidas, assim como o uso de certos medicamentos que incluem agentes antitireoidianos: **lítio**, produtos químicos goitrogênicos naturais e sintéticos, inibidores de tirosina quinase, interleucina-2 ou interferon-a (IFN-a) etc
- O **hipotireoidismo central** tem **múltiplas causas (tumores, traumas, vasculares, infecções, infiltrativas, inflamatórias ou congênitas)**.
    - Além da **perda de tecido funcional**, o hipotireoidismo central também pode resultar de **defeitos funcionais na biossíntese ou liberação de TSH devido a mutações e a medicamentos como dopamina e glicocorticoides**.

- O **hipotireoidismo periférico** pode ser consequência de mutações em genes que intervêm na resposta tireoidiana em tecidos-alvo (resistência ao hormônio tireoidiano)
- **Tireoidite de Hashimoto: doença autoimune caracterizada por títulos elevados de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO).**
- As **tireoidites subagudas** (granulomatosa, linfocítica e pós-parto) com frequência levam ao hipotireoidismo, que nesse caso é transitório na grande maioria das vezes. A **radioterapia** para tratamento do hipertireoidismo também é uma causa muito comum
- **Hipotireoidismo primário** pode ser decorrente de **radioterapia** externa da cabeça e do pescoço. É bastante comum (25 a 50%) após a irradiação de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, sobretudo quando a tireoide não foi protegida e quando contrastes radiológicos contendo iodo foram usados antes da radioterapia
- **Crianças:**
    - **Tireoidite de Hashimoto** constitui a etiologia mais comum de hipotireoidismo e bócio atóxico adquiridos em crianças e adolescentes. Em regiões **endêmicas** para **baixa ingestão de iodo**, esta constitui a causa mais comum de hipotireoidismo em crianças.
- **Congênito:**
    - É detectado no período **neonatal** e pode ser permanecente ou transitório
    - As principais causas de hipotireoidismo congênito **transitório** são ingestão excessiva (ou deficiente) de iodo pela mãe; ingestão de tionamidas (metimazol ou propiltiouracil) por mães portadoras de hipertireoidismo e passagem placentária de anticorpos maternos bloqueadores do receptor de TSH. Habitualmente, ele reverte até a idade de 3 anos
    - O hipotireoidismo congênito **permanente** é o distúrbio endócrino congênito mais frequente e é uma das principais causas de retardo mental que pode ser prevenido. A causa mais frequente de hipotireoidismo congênito permanente são defeitos na formação glandular durante a embriogênese, denominados disgenesias tireoidianas. Assim, mutações em um ou mais desses genes (TITF1, FOXE1 e PAX8) podem contribuir para as disgenesias tireoidianas. Geralmente é consequência de defeitos em alguma das etapas da síntese dos hormônios tireoidianos → disomonogênese. Nesse caso o bócio é obrigatório
- **Hipotireodismo central:**
    - **Adquirido:** pode se originar de qualquer processo **neoplásico, inflamatório, infiltrativo, isquêmico ou traumático** que comprometa a capacidade secretória da hipófise anterior e/ou do

hipotálamo. A causa mais comum em adultos são lesões tumorais na região hipotalâmico-hipofisária e o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico dessas lesões. Em crianças, a maioria dos casos é decorrente de tumores da região selar (sobretudo, os craniofaringiomas) e de seu tratamento comcirurgia e/ou radioterapia.

- **Congênito:** São decorrentes de defeitos em vários genes homeobox, como POU1F1, PROP1 e HESX1.

- **Hipotireodismo periférico:**
  - **Hipotireoidismo consuntivo:** resulta de excessiva inativação dos hormônios tireoidianos pela enzima iodotironina deiodinase do tipo 3 (D3) produzida por tumores.
  - Resistência aos hormônios tireoidianos (RHT): é resultante de mutações nos genes dos receptores beta ou alfa (muito raramente) dos HT. Apresenta-se com elevação de T3 e T4, com TSH normal ou discretamente elevado. Sinais e sintomas característicos tendem a estar ausentes; quando presentes, podem ser sutis e inconstantes. Manifestações de hipertireoidismo incluem hiperatividade, taquicardia e taxa de metabolismo basal elevada. Características de hipotireoidismo incluem retardo de maturação óssea e crescimento, dificuldade de aprendizado, surdez e nistagmo. A predominância do receptor α1 no coração e no cérebro justificariam ataquicardia e a hiperatividade, respectivamente

Quadro 28.1 Etiologia do hipotireoidismo.

Hipotireoidismo primário
• Tireoidites, doenças infiltrativas, deficiência de iodo etc.
• Fármacos (amiodarona, lítio, tionamidas, inbidores de tirosinoquinase, inibidores do *checkpoint* imune etc.)
• Iatrogênica: radioidioterapia, tireoidectomia etc.
• Disgenesias tireoidianas, distúrbios genéticos
Hipotireoidismo central
• Tumores hipofisários/hipotalâmicos e seu tratamento com cirurgia e/ou radioterapia; hipofisites etc.
• Necrose hipofisária pós-parto (p. ex., síndrome de Sheehan, apoplexia tireoidiana, traumatismo cranioencefálico etc.
• Distúrbios genéticos
• Fármacos (dopamina, análogos de somatostatina, glicocorticoides, bexaroteno etc.)
Hipotireoidismo periférico (extratireoidiano)
• Hipotireoidismo consuntivo
• Hipotireoidismo tecido-específico devido a sensibilidade diminuída aos hormônios tireoidianos

Quadro 28.4 Etiologia do hipotireoidismo central.

Perda de tecido funcionante
• Tumores (adenoma hipofisário, craniofaringioma, meningioma, disgerminoma, glioma, metástases etc.)
• Traumatismo (cirurgia, radioterapia, traumatismo craniano)
• Comprometimento vascular (síndrome de Sheehan, apoplexia hipofisária, secção da haste, aneurisma da carótida interna, anemia falciforme, AVC isquêmico)
• Infecções (abscesso, tuberculose, sífilis, toxoplasmose)
• Doenças infiltrativas (sarcoidose, histiocitose, hemocromatose)
• Hipofisites
• Lesões congênitas (hipoplasia hipofisária, displasia septo-óptica, encefalocele basal)
Defeitos funcionais na biossíntese e na liberação do TSH
• Mutações nos genes do receptor do TSH e TRH, ou nos genes do TSH-β, *POU1F1*, *PROP1* e *HESX1*
• Fármacos: dopamina, dobutamina, glicocorticoides, bexaroteno; interrupção da terapia com levotiroxina

3. Sinais e sintomas hipotireoidismo

- Tem como manifestações mais marcantes: **astenia, sonolência, intolerância ao frio, voz arrastada, pele seca e áspera, hiporreflexia profunda, edema periorbital, anemia e bradicardia**. A expressão plena do hipotireoidismo é conhecida como **mixedema.** A associação de bradicardia com reflexo tardio do tornozelo e pele áspera e seca apresenta uma razão de probabilidade positiva. Outros: reflexo tardio do tornozelo, fraqueza, letargia, fala lenta, diminuição da sudorese, pele fria, macroglosia, edema facial, aspereza dos cabelos, aumento cardíaco (no raio-x), palidez da pele, memória prejudicada, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, dispneia, edema periférico, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, sons cardíacos fracos, dor precordial e visão deficiente. Apesar disso muitos pacientes são assintomáticos. O **ganho de peso** geralmente ocorre pela **retenção hídrica**
- Alterações metabólicas: ⬆ **LDL** isolada ou associada à hipertrigliceridemia (resultante de baixa atividade da lipase lipoproteica). Fatores de risco cardiovascular em geral encontrados nessa população são elevação de proteína C reativa ultrassensível, homocisteína e lipoproteína. Todas essas anormalidades metabólicas revertem com o tratamento adequado do hipotireoidismo.
- Alterações endócrinas: **Hiperprolactinemia** (devido ao aumento do TRH e diminuição do tônus dopaminérgico); **Redução nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e proteína ligadora 3 de IGF (IGFBP3)** (por diminuição da secreção de GH, resultante do aumento no tônus somatostatinérgico), **Hiporresponsividade do GH** aos testes de estímulo
- **Coma mixedematoso:** tem mortalidade muito elevada - cefaleia, tontura, zumbido, astenia, adinamia, fala lenta ou arrastada, hiporreflexia profunda, alterações vestibulares, déficits cognitivos, distúrbios visuais,

deficiência auditiva, parestesias. Loucura mixedematosa: observada em caso de HTP de longa duração, sem tratamento adequado.

- Sistema cardiovascular: bradicardia, redução do DC, hipofosene de bulhas, baixa voltagem do QRS, cardiomegalia por ICC ou por derrame pericárdico, risco aumentado para doença arterial coronariana aterosclerótica
- Sistema digestório: anorexia, constipação devido ao retardo do esvaziamento gástrico e alentecimento do transito intestinal
- Sistema respiratório: respirações lentas e rasas, hipercapnia ou hipoxia, dispneia
- Sistema musculoesquelético: fadiga muscular generalizada, mialgias, câimbras, derrames articulares, síndrome do túnel do carpo, redução da remodelação óssea e de resistência à ação do paratormônio (PTH) Hipotireoidismo é um dos fatores de risco para a miotoxicidade das estatinas, mesmo quando usadas em doses relativamente baixas
- Sistema hematopoético: anemia normocítica ou macrocítica, anemia hipocrômica e microcítica pode também ocorrer, caso surja deficiência de ferro, secundária à menorragia
- **Sintomas de hipotireoidismo na infância:**
    - No RN se manifesta por **persistência da icterícia fisiológica, choro rouco, constipação intestinal, sonolência, problemas relacionados com a alimentação, hérnia umbilical, atraso significativo da maturação óssea**
    - Quando o hipotireoidismo se inicia após os 2 anos de idade, não ocorre retardo mental, e a síndrome se manifesta por **baixa estatura** (associada a retardo da idade óssea e hiporresponsividade do GH aos testes de estímulo), desempenho escolar deficitário, atraso no desenvolvimento puberal e graus variáveis dos sinais e sintomas observáveis nos adultos.
    - Cretinismo é o termo utilizado para casos de hipotireoidismo congênito associado ao retardo mental, à baixa estatura e a uma característica inchação da face e das mãos. Com frequência, acompanha-se de surdo mudez e sinais neurológicos de anormalidades dos tratos piramidal e extrapiramidal

4. Exame da tireoide

- Bócio detectado nos primeiros meses ou anos de vida é indicativo de defeito congênito na síntese dos hormônios tireoidianos. Pode ser, ainda, secundário à tireoidite de Hashimoto ou à grave deficiência alimentar de iodo.
- Em adultos, hipotireoidismo com bócio é quase sempre secundário à tireoidite de Hashimoto.
- **Hipotireoidismo central cursa sempre sem bócio.**

5. Exames complementares de hipotireoidismo

- O **TSH sérico** é o **teste de primeira linha para o hipo primário**. Não tem exame padrão ouro
  - Valores de TSH: 0,45-4,5
- Pequenas diminuições nas concentrações de T4 livre estão associadas a um aumento exponencial nas concentrações de TSH
- A **determinação do TSH é essencial para o diagnóstico de hipotireoidismo** porque os sintomas clínicos não são específicos. Não há sinal patognomônico para distinguir claramente um paciente com hipotireoidismo
- O uso de drogas como dopamina ou glicocorticoides reduzem os níveis séricos de TSH → os testes de função tireoidiana no paciente internado são frequentemente prejudicados e o teste de T4 livre se torna menos confiável durante a hospitalização, especialmente no paciente gravemente doente
- Em pacientes críticos, nos quais são comuns flutuações transitórias no TSH, recomenda-se uma faixa de referência de TSH mais ampla, cerca de 0,05 a 10 mU/L, para o diagnóstico de hipotireoidismo

❗ 2-3 meses após a determinação inicial de TSH, um segundo ensaio deve ser realizado para confirmar a deficiência da tireoide

6. Como fazer o diagnóstico de hipotireoidismo?

- **Hipo primário:** as alterações clássicas são **↑TSH e ↓T4 livre (FT4) e T3**
  - De início, observa-se apenas elevação do TSH, caracterizando o hipotireoidismo subclínico → a seguir, reduzem-se o T4 e, em uma fase posterior, o T3

    ❗ A dosagem de T3 sérico torna-se desnecessária, já que a redução de seus níveis séricos sempre sucede a redução de T4
- **Hipo central:** níveis de **FT4 baixos**, enquanto os do **TSH podem estar normais, baixos ou, até mesmo, um pouco elevados** (em geral < 10 mU/ℓ). Combinação TSH + T4 livre estimado é ideal, porque o TSH sozinho não consegue detectar pacientes com hipotireoidismo central, e pode levar a diagnósticos errados quando o estado da tireoide é instável no início do tratamento com LT4
- O próximo passo após a confirmação do hipotireoidismo é verificar sua etiologia. A história familiar e pessoal, a presença de bócio e anticorpos TPO ajudarão nessa tarefa
  - Se um TSH alto for confirmado (com ou sem T4 livre estimado ou T4 total baixo), a **medição de TPOAb** é uma ferramenta útil para estabelecer que a autoimunidade é a causa do hipotireoidismo.

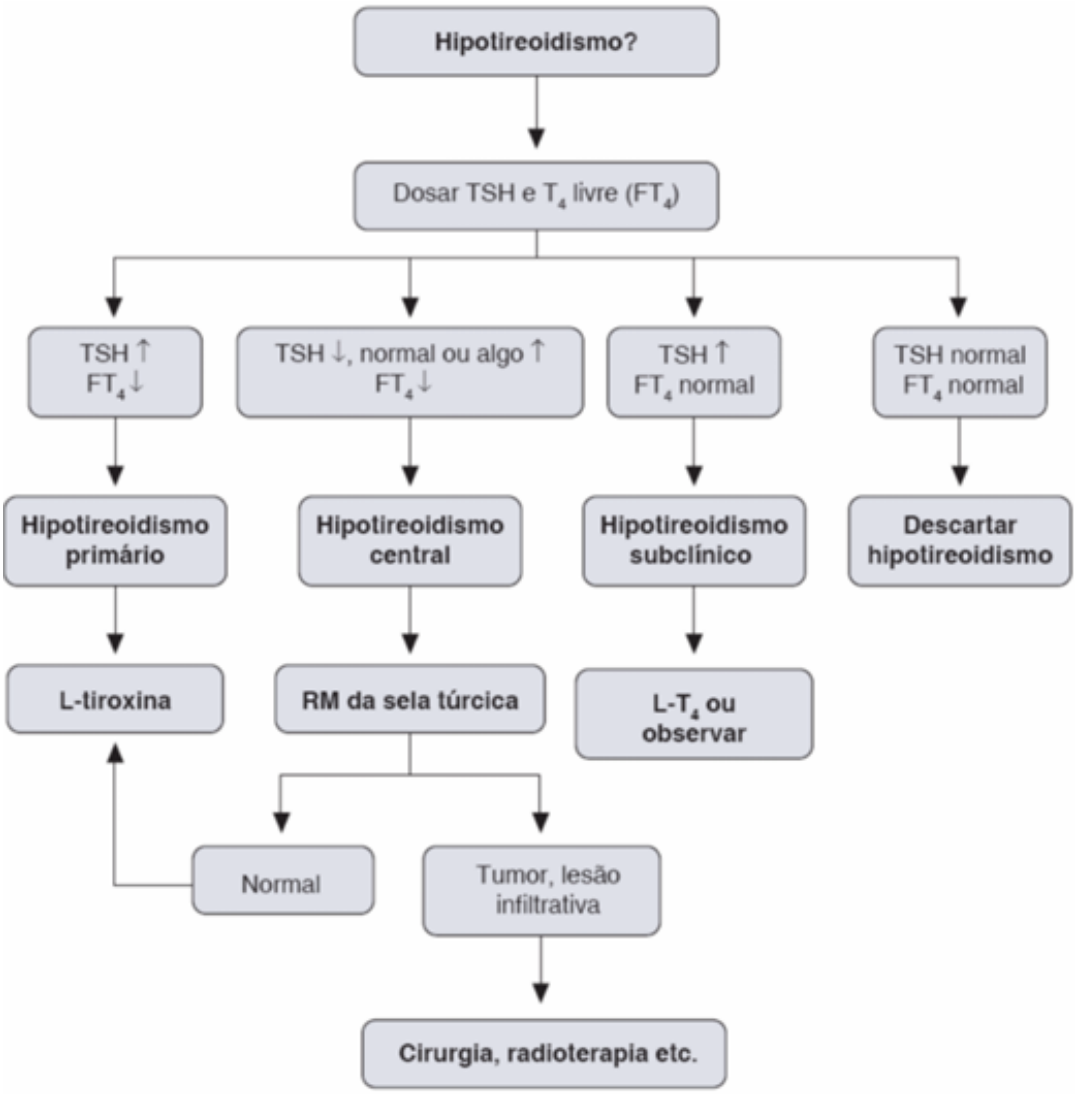
    - Se o paciente pertence ao grupo de risco para SH um **TSH inicial** é necessário. Se for encontrado elevado, 2-3 meses depois, **TSH + T4** livre serão necessários para confirmar o diagnóstico.
- Os níveis de TPOAb refletem a gravidade da infiltração linfocítica, independentemente da presença ou ausência de hipotireoidismo. Vários grupos encontraram uma correlação significativa entre o grau de infiltração linfocítica infiltração e o título de anticorpos microssomais
- TPOAb prevê o desenvolvimento de hipotireoidismo evidente em pacientes com SH. Os **anticorpos da tireoide devem ser medidos para o diagnóstico de DAIT** e devem ser considerados um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção da tireoide em indivíduos com outros distúrbios autoimunes e em pacientes usando terapia com interferon, interleucina-2, lítio ou amiodarona

❗ medições seriais de autoanticorpos da tireoide não são recomendadas para monitorar o tratamento para DAIT

Quando deve ser realizada o ultrassom da tireoide?

- O exame pode mostrar **ecogenicidade diminuída** tanto no hipotireoidismo manifesto quanto no subclínico
- Na tireoidite **autoimune**, a glândula é tipicamente **aumentada**, o **parênquima é heterogêneo, difusamente hipoecogênico e frequentemente hipervascular** - o padrão de hipoecogenicidade da tireoide é indicativo de tireoidite autoimune e pode ser útil para identificar a etiologia do hipotireoidismo em pacientes com anticorpos tireoidianos negativos. Além disso, o US da tireoide também pode ser útil para identificar pacientes com hipotireoidismo subclínico com maior risco de desenvolver hipotireoidismo manifesto
- Um padrão micronodular no US da tireoide também é altamente diagnóstico de tireoidite de Hashimoto

❗ US de rotina não é recomendado em pacientes com hipotireoidismo clínico ou subclínico. No entanto, deve ser considerado para pacientes com **anticorpos negativos da tireoide** para identificar pacientes com tireoidite autoimune. Também pode ser considerado para pacientes com **hipotireoidismo subclínico** para ajudar na avaliação do risco de progressão para hipotireoidismo manifesto



7. Diagnóstico diferencial

- Ao avaliar o THS precisa ter cuidado → as variáveis pré-analíticas (ritmo circadiano, envelhecimento) ou analíticas (variabilidade do ensaio, isoformas anormais do TSH ou anticorpos heterofílicos) podem contribuir para altos níveis de TSH.

8. Hipotireoidismo subclínico

- Tem ⬆ TSH e T4 normal
- O hipotireoidismo subclínico é a forma mais prevalente e tem sido recentemente relacionado ao **risco cardiovascular** e também a **complicações materno-fetais em mulheres grávidas**
- O tratamento nessa condição ainda é controverso → tratar ou não tratar vai depender da clínica. A probabilidade de progressão para hipotireoidismo manifesto e a significância clínica de SH, incluindo impacto na qualidade de vida, função cognitiva, risco cardiovascular e expectativa de vida, devem ser cuidadosamente considerados.

- Pacientes com maior risco de progressão para hipotireoidismo manifesto (pacientes tratados com iodo radioativo ou submetidos a cirurgia de tireoide) seriam candidatos naturais para tratamento precoce visando prevenir piora.
- A presença de TPOAb e padrão ultrassonográfico hipoecográfico aumentam o risco de progressão para doença manifesta

❗ HO em pacientes com SH depende da presença de anticorpos tireoidianos e dos níveis basais de TSH. A medição de TPOAb e US da tireoide em pacientes com SH é útil para ajudar a prever um risco maior de progressão para hipotireoidismo manifesto.

- É recomendado **tratar todos os pacientes com nível de TSH persistentemente > 10 mU/ L**, porque neste nível de TSH, os pacientes têm uma probabilidade maior de progressão para doença evidente e um risco maior de insuficiência cardíaca congestiva, doença cardiovascular e mortalidade
- Para pacientes com **níveis séricos de TSH levemente aumentados (4,5-10 mU/ L)**, o tratamento deve ser considerado para aqueles pacientes com **menos de 65 anos com risco cardiovascular aumentado** (por exemplo, doença cardiovascular prévia, diabetes, dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica), particularmente quando o nível de TSH é persistentemente > 7 mU/ L
- O tratamento pode ser considerado para pacientes com níveis de TSH persistentemente levemente aumentados com TPOAb positivo e achados ultrassonográficos da tireoide típicos de tireoidite autoimune.

9. Tratamento hipotireoidismo

- Consistente basicamente em **levotiroxina (L-T4)**, em uma **dose única diária em jejum pela manha 30-60 minutos antes do desjejum**
- Vários estudos mostraram menor necessidade de L-T4 em idosos, o que parece estar associado sobretudo à menor massa muscular e ao menor peso corporal desses pacientes.

10. Monitoramento hipotireoidismo

- A resposta ao tratamento do HTP deve ser avaliada pela dosagem do TSH **após 6 semanas**
- Caso o TSH persista elevado, aumenta-se a dose de L-T4 em 12,5 a 25 µg/dia até que se consiga sua normalização.
- A **meta são níveis entre 1,0 e 2,5 mU/ℓ nos pacientes mais jovens** (< 60 anos) e **entre 4 e 6 mU/ℓ naqueles > 70 anos**
- No caso do hipotireoidismo central, o monitoramento e os ajustes das doses devem ser feitos de acordo com os níveis de FT4 (nunca pelo TSH),

que, de modo geral, devem ser mantidos no terço superior da faixa de normalidade. Os exames devem ser feitos a cada 6 a 8 semanas até se atingir a dose de manutenção e, depois, semestral ou anualmente

- Hipotireoidismo refratário: casos em que não se consiga normalizar a função tireoidiana, a despeito do uso de doses de L-T4 > 1,9 µg/kg/ dia. Nesses casos, deve-se sempre suspeitar de má adesão ao tratamento ou da existência de condições que afetem a absorção da medicação
- Resistência às doses convencionais de L-T4 oral foi relatada em pacientes com distúrbios associados à secreção ácida gástrica prejudicada (p. ex., gastrite atrófica e infecção por Helicobacter pylori) doença inflamatória intestinal (p. ex., doença de Crohn), intolerância à lactose,doença celíaca, giardíase crônica e outras parasitoses intestinais. O tratamento dessas condições leva à redução na dose de L-T4. Reduzida absorção de L-T4 pode também ocorrer em obesos graves (IMC > 40 kg/m2), com melhora após a perda de peso

11.Rastreamento hipotireoidismo

- O hipotireoidismo deve ser investigado em pacientes com sintomas sugestivos ou **fatores de risco para a doença**, bem como em **gestantes** e pacientes com **hipercolesterolemia**

Quadro 28.14 Indicações para rastreamento do hipotireoidismo.

- Idade acima de 60 anos (sobretudo em mulheres)
- Presença de bócio (difuso ou nodular)
- História de radioterapia em cabeça e pescoço
- História de tireoidectomia ou terapia com radioiodo
- Doença autoimune tireoidiana e extratireoidiana
- Gestação
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Hipercolesterolemia
- Uso de fármacos (lítio, amiodarona, interferon-α, inibidores do *checkpoint imune etc.)*

Hipertireoidismo

1. Definição hipertireoidismo

- O hipertireoidismo é caracterizado pelo **aumento da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos**
- **Tireotoxicose** é a síndrome clínica resultante de hormônios tireoidianos circulantes excessivos
- A forma mais comum de tireotoxicose por hipertireoidismo é a **doença de Graves**

2. Sinais e sintomas hipertireoidismo

- Geralmente os níveis de hormônio tireoidiano se correlacionam com a apresentação clínica
- Os sinais e sintomas secundários à estimulação adrenérgica, como **taquicardia** e **ansiedade**, são mais evidentes em pacientes jovens e em pacientes com bócio grande
- Pode ter **perda de peso ou ganho de peso** (geralmente em mais jovens pelo aumento do apetite)
- **Dispneia**
- Tireotoxicose apática: só tem **fraqueza** e **astenia**

3. Fisiopatologia hipertireoidismo

- O principal fator causal é de natureza autoimune por **produção de imunoglobulinas ou anticorpos estimulares da tireoide** dirigidos ao receptor da tireoide
- Esses anticorpos estimuladores da tireoide (TSI) mimetizam a ação do TSH provocando **excesso de produção de hormônio tireoidiano, hiperplasia e hipertrofia dos folículos tireóideos**.
- Na fase ativa da doença, **concentrações elevadas de TRAb** (anticorpo antirreceptor de TSH) podem ser observadas em cerca de 99% dos pacientes afetados, sendo ele o marcador **patognomônico da doença de Graves**

4. Exames complementares hipertireoidismo

Dosagem de TSH e T4

- No hipertireoidismo manifesto tem ⬆T3 e T4 e TSH indetectável

5. Tireotoxicose (hipertireoidismo)

- Hormônios tireoidianos circulantes excessivos

Pacientes com suspeita de tireotoxicose devem ser submetidos a uma entrevista médica cuidadosa e exame físico para estabelecer o diagnóstico e a etiologia.

Investigar:

- Uso de medicamentos
- Exposição ao iodo
- Gravidez
- Histórico familiar de doenças autoimunes da tireoide

Exame físico:

- Peso, PA, FC
    - O paciente pode apresentar taquicardia sinusial, HAS e fibrilação atrial. Sinais oculares como retração palpebral, olhar fixo ou assustado e o sinal de atraso palpebral são devidos à hiperatividade adrenérgica. Geralmente a pele é quente e úmida com tremores finos e rápido.

Para o diagnóstico dosar: TSH e T4

Tireotoxicose decorrente de hipertireoidismo	Tireotoxicose não associada a hipertireoidismo
Estimulador tireóideo anormal Doença de Graves-Basedow Tumor trofoblástico (mola hidatiforme) *Autonomia tireóidea intrínseca* Adenoma tóxico (doença de Plummer) Bócio multinodular tóxico *Secreção inadequada de TSH (hipertireoidismo central)* Adenoma hipofisário produtor de TSH Resistência ao hormônio tireoidiano	*Doença inflamatória* Tireoidite subaguda Tireoidite crônica de Hashimoto (fase hipertireóidea) Uso de amiodarona *Origem extratireóidea de hormônio tireoidiano* Tireotoxicose factícia ou exógena Tecido tireóideo ectópico: ▪ Metástases funcionantes ativas de carcinoma tireóideo folicular ▪ *Struma ovarii* (neoplasia ovariana)

TSH: hormônio estimulador da tireoide.

6. Doenças de graves (hipertireoidismo)

- A doença de Graves representa **70% a 80% dos portadores de hipertireoidismo**.
- É uma síndrome caracterizada por **hipertireoidismo, oftalmopatia, dermopatia localizada** (mixedema pré tibial) e, raramente, acropaquia.
    - O mixedema pré-tibial ocorre por deposição de glicosaminoglicanos na derme dessa região e leva a prurido e dor
    - A pele é infiltrada pelos linfócitos T onde os fibroblastos apresentam TSHR; esses linfócitos liberam citocinas que estimulam a produção de glicosaminoglicanos (ácido hialurônico).

O aumento tecidual de ácido hialurônico causa edema e raramente é observado linfedema

- A doença de Graves inclui duas categorias principais de manifestações clínicas: as **específicas da doença de Graves**, causadas pela autoimunidade (exoftalmo, estimulação e aumento da tireoide e alterações dermatológicas), e as **provocadas pelo hipertireoidismo**
- Predomina **10 vezes mais em mulher** do que em homens, isso ocorre em partes devido aos efeitos moduladores dos **estrógenos** no sistema imunitário
- Sinais de **hiperemia conjuntival e palpebral, edema palpebral, quemose, paralisia dos músculos extraoculares e exoftalmia** são característicos da oftalmopatia da doença de Graves (DG)
- **Pode ter bócio**
- Anticorpos "predominantemente Hashimoto", dirigidos contra a Tg (tireoglobulina) e a TPO (tireoperoxidase), podem estar presentes na circulação dos portadores de doença de Graves. Anticorpos que se ligam ao TSHR bloqueando a ação do TSH (anticorpos bloqueadores de TSH) foram observados em dos pacientes com doença de Graves e em daqueles com hipotireoidismo e mixedema idiopático, podendo ocasionar alternância funcional entre o hipertireoidismo e hipotireoidismo.
- Em indivíduos mais jovens (20 a 50 anos), manifestações clínicas como nervosismo, fatigabilidade fácil, palpitações, hipercinesia, diarreia, intolerância ao calor, sudorese e perda de peso estão presentes em mais da metade dos pacientes com a doença; sinais de comprometimento exoftálmico (proptose, retração palpebral ou exoftalmopatia) podem estar presentes).
- O hipertireoidismo pode **piorar a intolerância à diabético insulinodependente**, por aumentar a necessidade de insulina, e raramente pode provocar hipoglicemia
- Diagnóstico doença de graves
    - Todos os pacientes apresentam **níveis de TSH diminuídos ou suprimidos associados a níveis elevados de T4 livre** - Em aproximadamente **75%** dos pacientes com doença de Graves, encontramos **anticorpos anti- TPO ou anti-Tg**, que confirmam a presença de doença tireóidea autoimune.
    - A realização da medida para **TRAb** também tem importância em situações especiais, como avaliar mulheres **grávidas com história passada ou presente de doença de Graves**, avaliar o risco de disfunção tireóidea fetal ou neonatal, ou investigar a etiologia do hipertireoidismo quando o diagnóstico não é clinicamente óbvio

7. Tratamento do hipertireoidismo

Os recursos utilizados internacionalmente são os **fármacos antitireoidianos, o iodo radioativo e cirurgia**

- **Fármacos antitireoidianos:** *tionamidas metimazol* e *propiltiouracil* são os fármacos de escolha para o tratamento da doença de Graves e outras formas de tireotoxicose. Ambos agem **inibindo a síntese de hormônio tireoidiano**. Os antitireoidianos têm efeitos imunossupressivos da doença de Graves, promovendo diminuição dos títulos de TRAb e de moléculas imunologicamente importantes. De 30% a 40% dos pacientes tratados com antitireoidianos apresentam remissão prolongada, mas não permanento.
    - Os aspectos considerados favoráveis ao uso de fármacos antitireoidianos são: sexo feminino, idade entre 20 e 40 anos, títulos elevados de anti TPO, bócio pequeno, hipertireoidismo em grau moderado e TRAb < 30 U/L.
    - Os desfavoráveis são: presença de oftalmopatia, bócio volumoso e paciente jovem.
- **Radioiodo:** é considerado um recurso seguro, eficiente e com excelente relação custo-benefício, produzindo eutireoidismo em 6 a 8 semanas.
    - Muitos especialistas são favoráveis a essa modalidade como terapia inicial preferencial em adultos. Por outro lado, alguns recomendam tratar o 1º episódio de hipertireoidismo da doença de Graves com antitireoidiano, indicando o radioiodo para o **hipertireoidismo recorrente**, pacientes acima de 50 anos, em virtude do risco de maior incidência de fibrilação atrial nessa faixa etária
    - NÃO deve ser usado em grávidas ou mulheres que estejam amamentando
    - Os fatores que influenciam a resistência ao radioiodo e implicam dose mais elevada são: idade superior a 40 anos, sexo feminino, hipertireoidismo grave, bócio com volume médio ou grande (> 40 g; visível), tratamento prévio com antitireoidiano
- **Cirurgia:** é indicada em casos especiais - indivíduos **tireotóxicos alérgicos às tionamidas e impossibilitados de submeter-se ao radioiodo por gravidez, coexistência de nódulo tireóideo de natureza indeterminada, tireomegalia com sintomas compressivos, por serem muito jovens ou por escolha própria**

Manifestações de hipertireoidismo	
Sintomas	**Sinais**
Hiperatividade, irritabilidade, insônia, ansiedade	Taquicardia sinusal, fibrilação atrial
Intolerância ao calor, sudorese excessiva	Tremores finos, hipercinesia, hiper-reflexia
Palpitações	Pele quente e úmida
Fadiga, fraqueza	Eritema palmar, onicólise
Dispneia ao exercício (exacerbação de asma)	Queda de cabelos
Perda de peso (com hiperfagia)	Miopatia proximal
Ganho ponderal (raro)	Insuficiência cardíaca congestiva (alto débito)
Prurido	Paralisia periódica
Sede e poliúria	
Hiperdefecação	
Oligomenorreia/amenorreia, perda de libido	
Disfunção erétil	
Dispepsia, náusea	
Manifestações da doença de Graves	
Bócio difuso	
Dermopatia localizada (mixedema pré-tibial)	
Acropaquia tireóidea	
Oftalmopatia:	
Sintomas	**Sinais**
Desconforto ocular, sensação de areia nos olhos	Edema periorbitário Retração palpebral
Desconforto dolorosoretro-ocular	Eritema conjuntival
Diminuição da acuidade visual	Edema conjuntival (quemose)
Lacrimejamento	Proptose
Diplopia	Oftalmoplegia
	Perda da visão para cores (neuropatia óptica)
	Papiledema (neuropatia óptica)

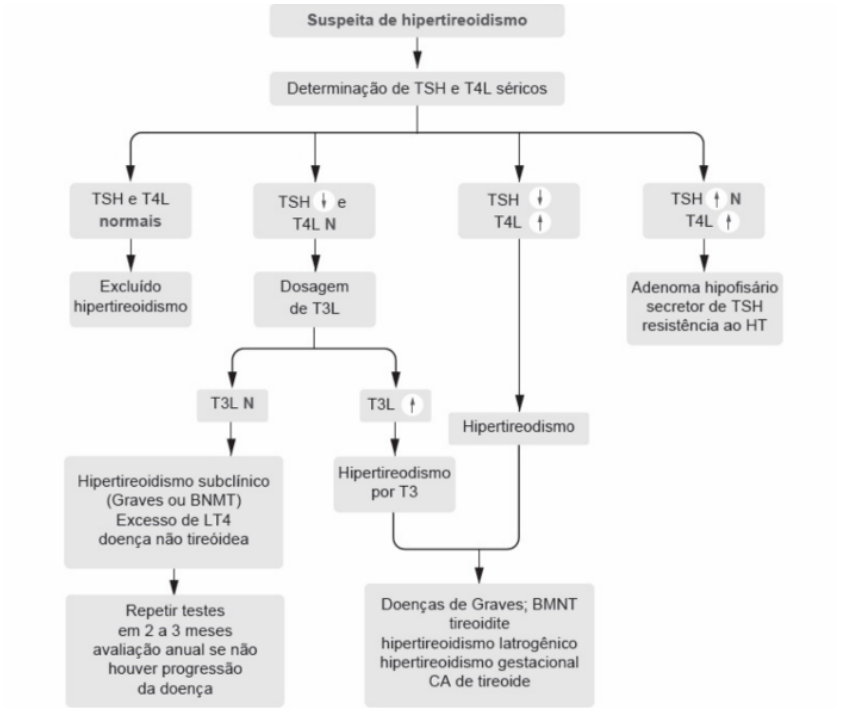

Suspeita de hipertireoidismo
Determinação de TSH e T4L séricos
TSH e T4L normais
TSH ↓ e T4L N
TSH ↓ T4L ↑
TSH ↑ N T4L ↑
Excluído hipertireoidismo
Dosagem de T3L
Adenoma hipofisário secretor de TSH resistência ao HT
T3L N
T3L ↑
Hipertireodismo
Hipertireoidismo subclínico (Graves ou BNMT) Excesso de LT4 doença não tireóidea
Hipertireodismo por T3
Repetir testes em 2 a 3 meses avaliação anual se não houver progressão da doença
Doenças de Graves; BMNT tireoidite hipertireoidismo latrogênico hipertireoidismo gestacional CA de tireoide

FIGURA 8.4 Fluxograma para avaliação de hipertireoidismo. TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4L: tiroxina livre; T3L: tr iodotironina livre; N: normal; HT = hormônio tireoidiano; BNMT: bócio multinodular tóxico; CA: câncer; ↑: elevado; ↓: reduzido.

8. Bocio multinodular tóxico (hipertireoidismo)

- É a **segunda causa mais comum** de hipertireoidismo
- Vários fatores contribuem para sua formação: - heterogeneidade funcional inerente dos nódulos tireóideos - fatores de crescimento - agentes bociogênicos - disponibilidade de iodo - anormalidades genéticas
- A tireotoxicose pode ser precipitada pelo aumento da oferta de iodo a pacientes com bócio multinodular. A sintomatologia, nesses casos, é discreta, com predominância de **manifestações cardíacas**, como fibrilação atrial, talvez devido à faixa etária dos afetados, geralmente mulheres acima dos 50 anos.
- O bócio multinodular não se associa a oftalmopatia ou dermopatia, mas os bócios tendem a ser volumosos e podem provocar sintomas compressivos.
- **Diagnóstico bocio multinodular tóxico:**
    - A doença tem sintomas de instalação geralmente **insidiosa** → maioria dos pacientes **assintomáticos** com predomínio de manifestações **cardíacas** como **taquicardia sinusal, ICC e arritmias cardíacas**
    - Ao exame físico: presença de bócio
    - Pode ter alterações laboratoriais de função tireóidea → TSH suprimido, níveis normais ou ligeiramente acima do limite superior do normal de T3 e T4 livre
    - A ultrassonografia identifica pequenos nódulos, não palpáveis ao exame da tireoide
    - O cintilograma revela distribuição heterogênea com algumas áreas de maiores/menores captações de radiotraçador
    - Com TC e RM de tórax pode detectar bócios multinodulares mergulhantes como achados incidentais de tireotoxicose induzida por amiodaronas, especialmente aqueles com componente subesternal
    - A tomografia computadorizada com contraste iodado deve ser evitada pela possibilidade de induzir o hipertireoidismo em indivíduos portadores de bócio multinodular simples pelo efeito iodo Basedow
- **Tratamento bocio multinodular tóxico:**
    - O tratamento do bócio multinodular tóxico inclui **tionamidas, remoção cirúrgica, ablação com radioiodo e injeção percutânea de etanol**
    - Diferentemente da doença de Graves, as tionamidas no bócio multinodular tóxico não promovem remissão da doença, mas o **eutireoidismo** antes de submeter o paciente à cirurgia ou ao radioiodo, modalidades terapêuticas preferenciai. O 131I é o isótopo de escolha para o tratamento. O paciente deve ser

submetido a um pré-tratamento com metimazol até se obter menor estado de tireotoxicose. Geralmente são requeridas doses elevadas de 131I para o sucesso terapêutico, pois o bócio é geralmente volumoso. Recomenda-se limitar o consumo dietético de iodo, 7 dias antes e durante o tratamento, para elevar terapêutico. A radiação leva a destruição e diminuição da população dos folículos tireoidianos, com consequente diminuição do bócio; assim como na doença de Graves, o efeito indesejável do tratamento é o surgimento de hipotireoidismo.

- Quando o bócio do portador de bócio multinodular tem grande volume e provoca sintomas compressivos ou quando o paciente recusa o tratamento com o radioiodo, a **tireoidectomia** pode ser indicada → a remoção total da glândula é preconizada. Indica-se o tratamento pré-operatório com antitireoidiano, mas não com iodo, que tem o potencial de exacerbar o hipertireoidismo.

9. Bócio uninodular tóxico (Doença de Plummer)

- O adenoma tóxico funcionante autônomo é a **3º causa de hiper**
- Afeta mais **mulheres** que homens e geralmente **a partir dos 60 anos**
- São alterações monoclonais de tireócitos que apresentam **aumento da captação de iodo e síntese do hormônio tireoidiano independente do TSH hipertireoidismo**
- Pode ser causado por mutações somáticas ativadoras do TSHR como por mutações somáticas ativadoras da subunidade alfa da proteína G (Gsa), resultando na inibição da atividade da ATPase. Ambas provocam a ativação constitutiva da adenilciclase-AMPc
- **<u>Diagnóstico bócio uninodular tóxico:</u>**
  - Os adenomas tóxicos são palpáveis a partir de 3 a 4 cm
  - Os sintomas tem predomínios dos **cardiovasculares** nos mais idosos e ausência de sinais oculares da oftalmopatia da doença de Graves.
  - Quando a produção hormonal do nódulo excede o limite normal glandular, o **nível de TSH é suprimido**.
  - Em adição a T4 total ou T4 livre, é importante determinar o nível de T3 total ou T3 livre, pois em alguns casos o nódulo secreta primariamente T3; nesse caso, T4 e T4 livre são normais ou baixas.
  - **Os anticorpos antitireoide e TRAb são negativos**
  - O **US não faz diagnóstico funcional** mas esses nódulos apresentam-se com **aspecto esponjoso**
  - A doença nodular autônoma pode ainda apresentar-se na forma de subclínico (adenoma pré tóxico), condição clínica na qual os valores de TSH sérico estão suprimidos, concomitantemente a valores séricos normais de hormônios tireóideos

- **Tratamento bócio uninodular tóxico:**
  - As tionamidas levam o paciente ao **eutireoidismo**, mas, com a descontinuidade do tratamento, a tireotoxicose recidivará.
  - Quando houver sinais compressivos ou na presença de grandes nódulos (> 6 cm de diâmetro), a **nodulectomia ou a lobectomia** são consideradas os procedimentos indicados
  - Injeção percutânea com etanol guiada por US sem anestesia foi relatada com bons resultados

10.Tumores trofoblasticos

- A mola hidatiforme e o coriocarcinoma constituem a doença trofoblástica gestacional, que é uma causa rara de hipertireoidismo.
- Grande quantidade de **gonadotrofina coriônica** é produzida, a qual exerce fraca atividade similar à do TSH.
- A remoção cirúrgica da mola ou a quimioterapia apropriada do coriocarcinoma cura o hipertireoidismo.

❗ As próximas doenças citadas fazem parte do grupo das tireotoxicoses não associada a hipertireoidismo

11.Tireoidite subaguda (tireoidite De Quervain)

- É também chamada de **tireoidite dolorosa**, de células gigantes e tireoidite granulomatosa
- É causada por **comprometimento tireóideo pós infecção virótica do trato respiratório superior**
- O início pode ser **súbito ou gradual, com dor irradiada para os ouvidos (simulando otite), mandíbula ou área occipital**.
- A tireoide usualmente encontra-se endurecida, e a dor pode ser desencadeada por movimentação da cabeça ou deglutição.
- Os sintomas sistêmicos são comuns e podem incluir **indisposição geral, febre, mialgia e cansaço.**
- Essa condição é mais comum em mulheres, e ocorre raramente em crianças e idosos.
- O pico de incidência acontece na 4ª e 5ª décadas de vida
- **Diagnóstico tireoidite subaguda:**
  - Diagnóstico clínico vendo os sinais e sintomas habituais

❗ Sintomas podem confundir com estágios iniciais da **tireoidite aguda supurativa bacteriana** - O episódio de tireoidite subaguda é geralmente autolimitado, com duração de 6 a 12 semanas, podendo estender-se por períodos de até 1 ano. As manifestações de tireotoxicose, quando presentes, regridem em cerca de seis semanas

A **ultrassonografia** da tireoide demonstra parênquima glandular difusamente hipoecogênico. A **punção aspirativa** por agulha fina identifica as células gigantes características da tireoidite subaguda.

- **Tratamento tireoidite subaguda:**
  - O ácido acetilsalicílico ou outro anti-inflamatório não esteroide alivia a dor moderada. Para dores mais intensas pode ser necessário o uso de glicocorticoide.
  - A dor deve desaparecer em cerca de 1 ou 2 dias. Se isso não acontecer, o diagnóstico deve ser questionado.
  - **A tireotoxicose não exige tratamento específico; os betabloqueadores podem ser úteis para obter conforto sintomático do hipertireoidismo transitório.**

12. Tireoidite de Hashimoto

- Ocasionalmente, a tireoidite de Hashimoto acompanha-se de tireotoxicose moderada, principalmente na fase inicial da doença, mas os pacientes podem permanecer **eutireóideos ou tornar-se hipotireóideo**
- Após o período tireotóxico, que pode perdurar por meses, cerca de 40% evoluem para hipotireoidismo, mas alguns podem retornar à condição de eutireoidismo.
- **Diagnóstico tireoidite de hashimoto:**
  - **Níveis de TSH suprimidos e de hormônios tireodianos elevados**
  - A inflamação da tireoide provoca liberação de antígenos na corrente sanguínea e a produção de anticorpos em muitos pacientes. Esses anticorpos não são a causa do processo inflamatório autoimune, mas refletem apenas o dano glandular.
  - **Os títulos de anti-TPO encontram-se elevados**
  - Existe forte preponderância da tireoidite de Hashimoto no sexo feminino.
  - Fatores hereditários de risco foram identificados como alguns genes
  - A maioria dos pacientes apresenta **bócio** classicamente firme, com consistência aumentada, móvel à deglutição, às vezes acompanhado de desconforto doloroso local e com superfície irregular à palpação. **A associação de bócio e hipotireoidismo é geralmente diagnóstica de tireoidite de Hashimoto**
  - A coexistência de bócio multinodular e tireoidite de Hashimoto não é rara, e é sugerida pela presença de glândula grosseiramente nodular em paciente com hipotireoidismo moderado e títulos de autoanticorpos tireóideos positivos
  - Na punção aspirativa por agulha fina (PAAF), o aspecto citológico da tireoidite de Hashimoto demonstra a presença de linfócitos,

macrófagos, coloide escasso e poucas células epiteliais, que podem apresentar aspecto de células de Hurthl

- **Tratamento tireoidite de hashimoto**:
  - Quando a tireotoxicose ocorre na tireoidite de Hashimoto, costuma ser **transitória**. Se os sintomas persistirem por período superior a 3 ou 4 meses, é aconselhável realizar **avaliação complementar** para excluir doença de Graves ou bócio multinodular tóxico.

13. Tireotoxicose factícia

- Quadro de excesso de ingestão de hormônios tireoidianos
- O quadro clínico dependerá da quantidade e duração da ingestão hormonal.
- **O nível de TSH e a captação com radioiodo estarão suprimidos**. O nível circulante de **T4 ou T3 se encontra acima do limite superior da normalidade**.
- O baixo nível sérico de tireoglobulina servirá como evidência de fonte exógena de hormônio tireoidiano.

14. Struma ovarii

- Nessa síndrome, o **ovário** contém **tecido tireoidiano ectópico** que pode tornar se hiperativo, resultando na forma leve de tireotoxicose.
- Esses tumores são de **origem epitelial, tireoidiano,** e surgem antes da 5ª ou 6ª década de vida.
- A malignidade ocorre em cerca de 5% dos casos
- Quando houver hipertireoidismo, o tumor ovariano primário e a tireoide devem ser removidos para que a **terapia com 131I** possa ser realizada.

15. Metástases funcionantes de câncer tireóideo

- Ocorre especialmente nos **pulmões**, mas também em **fígado** e **ossos**.
- O tratamento das metástases com 131I é efetivo somente após a **tireoidectomia total**.

16. Ingestão de iodo

- Em geral, a tireoide pode manter sua função normal, mesmo em exposição a grande quantidade de iodo.
- Os indivíduos sob risco de desenvolvimento de hipertireoidismo causado por iodo incluem portadores de **bócio por deficiência de iodo, bócio multinodular não tóxico e pacientes eutireóideos tratados previamente com antitireoidiano por doença de Graves**.
- A amiodarona exibe tendência peculiar para provocar disfunção tireóidea.

Foram descritos dois subtipos de tireotoxicose induzida por amiodarona: o ***tipo I*** é encontrado em indivíduos suscetíveis, portadores de bócio multinodular, adenoma funcionante ou doença de Graves latente e desencadeada pelo excesso de iodo (efeito iodo Basedow); o ***tipo II*** corresponde a uma forma de tireoidite destrutiva provocada pelo efeito tóxico direto do fármaco, pode ser encontrado em pacientes com tireoide normal, nos quais o hipertireoidismo ocorre pela liberação de hormônio tireoidiano pré formado ou em portadores de tireoidite linfocitária ou subaguda

17. Tireotoxicose na gravidez

- A morbidade materna e fetal está presente, sendo que o mau controle da tireotoxicose pode levar a aborto, parto prematuro, recém-nascido com baixo peso e eclâmpsia.
- Os **antitireoidianos** constituem o tratamento de eleição, podendo apresentar capacidade de atravessar a placenta e causar bócio fetal e hipotireoidismo, alergia ou intolerância, e nessa situação recomenda-se o uso de **betabloqueadores** e **tireoidectomia** no 2ª trimestre da gravidez.
- A dosagem do antitireoidiano é ajustada durante o curso da gravidez, com o intuito de manter os níveis de hormônio tireoidiano livres no terço superior da faixa normal.
- É indicado o durante a gravidez, pois títulos elevados podem favorecer o desenvolvimento de hipertireoidismo neonatal.

18. Tireotoxicose em idosos

- Pacientes idosos portadores de hipertireoidismo, muitas vezes, apresentam-se com sinais e sintomas não específicos e atenuados, passíveis de serem atribuídos a outras doenças ou à idade avançada.
- **Inapetência, perda de peso, depressão e isolamento social** acompanhados de aumento da frequência cardíaca são referidos como síndrome do hipertireoidismo apático.
- Apesar de o adenoma autônomo tóxico apresentar incidência alta (32%) na população idosa, a maior parte dos casos foi de bócio difuso tóxico (57%), restando 11% para o bócio multinodular tóxico.
- Três sinais encontram-se bastante associados à tireotoxicose no idoso: **apatia, taquicardia e perda de peso.**

19. Crise tireotóxica

- O diagnóstico da crise tireotóxica é feito com **base clínica**.
- As manifestações principais são **febre elevada com sudorese profusa, taquicardia, agitação, confusão, delírio ou psicose, que podem evoluir para estupor e coma**.

- Os sintomas de hipertireoidismo são geralmente exacerbados, podendo incluir intensa taquicardia, comprometimento neurológico, disfunção gastrointestinal e hepática.
- Burch e Wartofsky construíram uma escala para distinguir, de modo semiquantitativo, a tireotoxicose não complicada, a crise tireotóxica iminente e a crise tireotóxica estabelecida, e determinaram critérios para diagnosticar essa condição clínica, que pode ser precipitada por traumas, infecções, cirurgias e ingestão de doses elevadas de iodo
- Pelo menos 2 mecanismos fisiopatológicos essenciais parecem conduzir o hipertireoidismo grave para a crise tireotóxica. O primeiro seria devido ao **aumento súbito de hormônios tireoidianos** circulantes liberados pela glândula (p. ex., cirurgia tireóidea, retirada do antitireoidiano, terapia com radioiodo, palpação tireóidea vigorosa, uso de contrastes iodados). O segundo mecanismo resulta da **elevação repentina na disponibilidade de hormônio tireoidiano livre no organismo, pela redução da capacidade de ligação das proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano** (p. ex., na combinação de hipertireoidismo exacerbado com cirurgias não tireóideas, infecção, acidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, trabalho de parto, cetoacidose diabética, agressão emocional e trauma).

Nódulos tireoidianos

São um achado clínico comum com prevalência de 3 a 7% com base na palpação e com a ultrassonografia 20 a 76%. São mais comuns em **idosos, mulheres, indivíduos com deficiência de iodo e naqueles com história de exposição à radiação**. A grande importância no manejo dos NT, apesar de a maioria representar **lesões benignas**, é **descartar a possibilidade de câncer da tireoide**, que ocorre em 5 a 10% dos casos em adultos e em até 26% em crianças. Esses percentuais não diferem significativamente se a glândula apresentar um nódulo único ou múltiplos nódulos. A doença nodular da tireoide, contempla nódulos solitários e bócio multinodular, é, um problema clínico corriqueiro, com etiologias diversas e preponderantemente benignas. As causas mais frequentes de NT são **cistos coloides e tireoidites**, além de neoplasias foliculares benignas e carcinoma.

Quadro 23.1 Principais causas de nódulos tireoidianos.

- Bócio coloide ou adenomatoso
- Cistos simples ou secundários a outras lesões da tireoide
- Tireoidites (de Hashimoto, linfocítica, granulomatosa, aguda ou de Riedel)
- Doenças granulomatosas
- Neoplasias: adenomas, carcinomas, linfomas, tumores raros, lesões metastáticas
- Doença tireoidiana policística

1. Avaliação diagnóstica

- Tem evolução **insidiosa** e **assintomática** sendo descobertos em exame de rotina ou em avaliações por imagens da região cervical anterior, caracterizando os chamados incidentalomas tireoidianos.
- Eles são geralmente **não palpáveis e têm diâmetro < 1 cm**.
- Quando se detecta um nódulo na tireoide, é fundamental **descartar a possibilidade de neoplasia maligna** e **caracterizar o status funcional e anatômico da glândula**. Essa investigação inclui história clínica completa, exame físico cuidadoso, testes de função tireoidiana, exames de imagem e, se necessário, punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

A. História clínica

- Existem alguns fatores que interferem no risco para malignidade em NT
  - **Sexo:** embora nódulos sejam mais comuns em mulheres, o risco de malignidade no sexo masculino é maior.
  - **Idade:** o câncer da tireoide é mais comum em crianças e pessoas idosas, mas a maioria das lesões nodulares nessa faixa etária é benigna. Nódulos em indivíduos com menos de 20 anos e acima de 70 anos de idade apresentam maior risco de serem malignos.
  - **Sintomas locais:** rápido crescimento do nódulo, rouquidão, disfagia e dor podem indicar invasão tissular local. Lesões

benignas mais vascularizadas podem apresentar rápido crescimento e dor em decorrência de hemorragia intranodular, achado mais frequente em neoplasias benignas, como os adenomas

- **Doenças associadas:** maior prevalência de nódulos tireoidianos e câncer de tireoide em pacientes com doença de Graves. Foi relatado que um nódulo em paciente com tireoidite autoimune teria um risco significativamente maior de ser maligno. Uma possível explicação seria o fato de que TSH e anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb) têm efeitos mitogênicos e antiapoptóticos sobre as células foliculares tireoidianas. Por outro lado, a maioria dos casos do raro linfoma primário da tireoide ocorre em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Evidências recentes apoiam que, quanto **mais elevado o TSH, maior o risco de o nódulo ser maligno**

Quadro 23.2 Achados clínicos que indicam o diagnóstico de carcinoma tireoidiano em um paciente com um nódulo solitário, de acordo com o grau de suspeita.

Alta suspeita

- História familiar de carcinoma medular ou neoplasia endócrina múltipla
- Prévia radioterapia de cabeça ou pescoço
- Crescimento rápido, especialmente durante a terapia supressiva com L-tiroxina
- Nódulo muito firme ou endurecido
- Fixação do nódulo às estruturas adjacentes
- Paralisia das cordas vocais
- Linfadenopatia satélite
- Metástase a distância

Moderada suspeita

- Idade < 20 anos ou > 70 anos
- Sexo masculino
- História de radioterapia de cabeça ou pescoço
- Nódulo > 4 cm
- Presença de sintomas compressivos

B. Exame físico

- Exame detalhado do pescoço com ênfase para características do nódulo: **tamanho, consistência, mobilidade e sensibilidade e adenopatia cervical**.
- Nódulo solitário, de **consistência endurecida, pouco móvel à deglutição e associado à linfadenomegalia regional** representa um achado bastante sugestivo de **câncer**
- A palpação da tireoide tem baixa sensibilidade para identificar nódulos, assim como para determinar o número real de nódulos presentes

C. Avaliação laboratorial da função tireoidiana

- A **dosagem de TSH e tiroxina (T4) livre** deve obrigatoriamente fazer parte da avaliação inicial.
- A maioria dos pacientes com câncer de tireoide se apresenta **eutireóidea**.
- O achado de hipertireoidismo em paciente com bócio nodular é um forte indicativo contra o diagnóstico de neoplasia maligna.
- **Anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO)**, em títulos elevados, confirmam o **diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, mas não descartam a concomitância de uma neoplasia tireoidiana**.
- A **elevação da calcitonina sérica (sCT)** é o achado mais característico do **carcinoma medular da tireoide (CMT)**

D. Avaliação por imagem

- **Cintilografia:** com radioiodo ou tecnécio tem pouco valor para distinguir lesões malignas de benignas. A maior parte dos nódulos mostra-se **hipocaptante** (“frios”) ou normocaptante à cintilografia, porém não mais do que 15% dos nódulos “frios” são malignos. Em contrapartida, é excepcional o achado de malignidade em nódulos “quentes” ou hipercaptantes (1 a 2%).
    - Deve ser reservada para algumas situações específica → patologia nodular associada ao hipertireoidismo, para um preciso diagnóstico do adenoma tóxico ou do bócio multinodular tóxico; em caso de nódulo normo ou hipocaptante, deverá ser seguido o protocolo de investigação com PAAF, mesmo quando detectado em pacientes com doença de Graves
- **Ultrassonografia:** é o **melhor** exame para detecção de nódulos. Torna possível a visualização de nódulos não palpáveis, avalia com precisão as características desses nódulos (volume, número) e diferencia cistos simples, que têm baixo risco de malignidade, de nódulos sólidos ou mistos.
    - Na tireoidite de Hashimoto, embora a presença de contornos irregulares com padrão ecotextural difusamente grosseiro e noduliforme (pseudonódulos) seja o achado mais característico, formações nodulares verdadeiras, sólidas, hipo e/ou hiperecoicas também podem ser encontradas.
    - A grande maioria dos cânceres de tireoide são sólidos ou com pouco conteúdo cístico
    - **A presença do artefato “cauda de cometa” indica benignidade** para o nódulo, especialmente quando associada a área cística, quando o foco hiperecogênico representa o coloide espessado

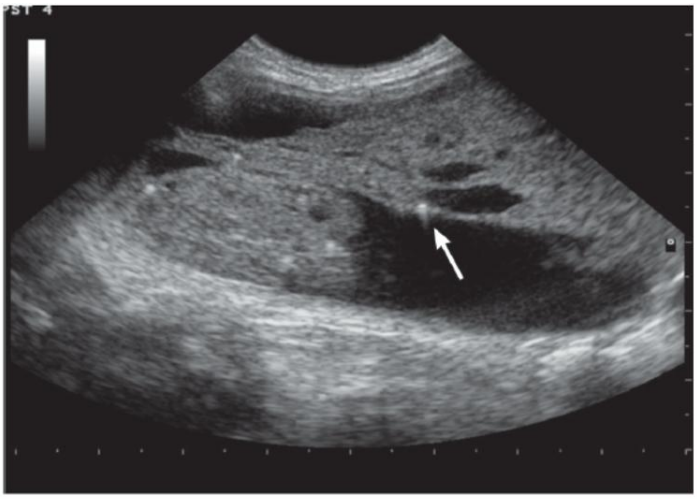


Figura 23.5 A presença do artefato "cauda de cometa" alongada (*seta*) em áreas císticas, indicativo de coloide espesso, é indício de benignidade.

- De acordo com a ecogenicidade, os nódulos sólidos podem ser classificados como **hipoecoicos, isoecoicos ou hiperecoicos**. Nódulos classificados como marcadamente **hipoecoicos** (ecogenicidade menor ou igual à musculatura adjacente) apresentam **risco bastante aumentado para malignidade.** Além de hipoecogenicidade, outras características ultrassonográficas são associadas a maior risco de malignidade: **microcalcificações, margens infiltrativas e arranjo caótico ou imagens vasculares intranodulares**.

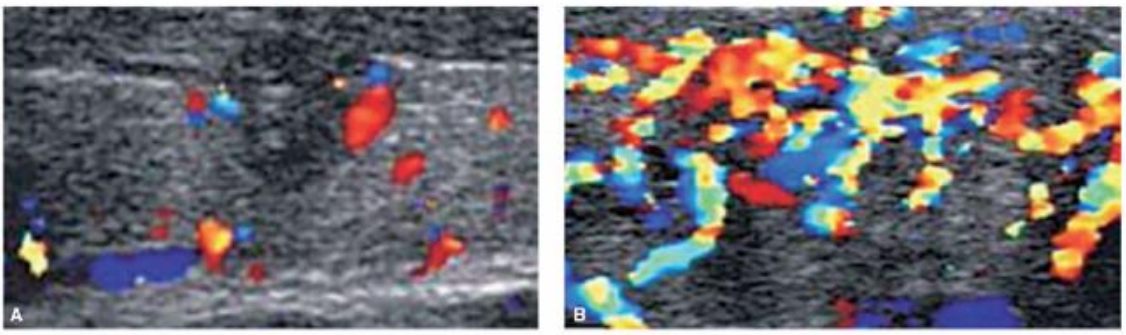


Figura 23.9 Doppler colorido em nódulos tireoidianos, de acordo com a classificação de Chammas. **A.** Fluxo com padrão II (vascularização exclusivamente periférica). **B.** Fluxo com padrão IV (vascularização predominantemente central).

- **Não existe um achado ultrassonográfico que possibilite a distinção de lesões malignas**; os escores e as classificações levam em consideração o somatório de achados de forma a aumentar a acurácia da US na avaliação dos nódulos de tireoide. Tais achados descritos são característicos das lesões papilares; outros tipos de lesões, como o carcinoma folicular ou medular, podem apresentar achados ultrassonográficos distintos.

  - Na exploração dos linfonodos cervicais, a configuração de sua forma e o seu padrão ecotextural podem auxiliar na identificação de lesões suspeitas de malignidade. **Linfonodos com diâmetro > 5 mm que apresentem calcificações finas e/ou degeneração cística em seu interior têm quase sempre uma etiologia maligna**. Na ausência dessas características, o achado de forma arredondada, ausência de hilo e contornos irregulares ou espiculados são também fortes indicativos de malignidade. Em contrapartida, a detecção de **linfonodos de forma alongada com mediastino ecogênico indica benignidade**.
  - A análise do fluxo sanguíneo pelo Doppler ajuda no diagnóstico diferencial, revelando hipervascularização periférica ou mista nos casos malignos.
  - Na presença de linfonodos "suspeitos" à US, a combinação de citologia por PAAF e dosagem de tireoglobulina no aspirado da agulha possibilitam uma definição etiológica com elevada sensibilidade e especificidade de até 100%.
- **Tomografia e ressonância:** **não** possibilitam dif**erenciar lesões benignas das malignas** → sua utilidade na avaliação dos nódulos tireoidianos fica restrita quando há **suspeita de bócios mergulhantes** e **compressão traqueal**.

D. Punção aspirativa por agulha fina

- A PAFF é o **melhor método para diferenciação entre lesões benignas e malignas** da tireoide, sendo tecnicamente simples e de fácil execução ambulatorial.
- Para padronizar a interpretação dos resultados citológicos da PAAF, adota-se no Brasil o **sistema Bethesda** para a classificação dos laudos citopatológicos, o que propicia uniformidade e estima o risco de malignidade (RM)

Quadro 23.5 Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide.

Categorias	Risco de malignidade estimado (%)*
I – Amostra não diagnóstica	1 a 4
II – Benigno	0 a 3
III – Atipia de significado indeterminado (AUS) ou lesão folicular de significado indeterminado (FLUS)	10 a 30
IV – Neoplasia folicular (FN) ou suspeito de neoplasia folicular (SFN)	25 a 40
V – Suspeito para malignidade	50 a 75
VI – Maligno	97 a 99

- **A PAAF representa o procedimento mais sensível e específico para o diagnóstico etiológico dos nódulos tireoidianos**
- A PAAF tem como principal limitação diagnóstica a distinção das neoplasias foliculares e de células de Hürthle quanto a sua natureza benigna ou maligna. Entre as lesões malignas, o carcinoma papilífero é o mais comum e o mais facilmente diagnosticado pela citologia, com raríssimos resultados falso negativos.

Quadro 23.6 Escore de pontos para avaliação de nódulos tireoidianos segundo o sistema ACR TI-RADS.

Características	Pontuação
Composição	
Cístico ou predominantemente cístico	0 ponto
Espongiforme	0 ponto
Misto (cístico e sólido)	1 ponto
Sólido ou predominantemente sólido	2 pontos
Ecogenicidade	
Anecoico	0 ponto
Hiperecogênico ou isoecogênico	1 ponto
Hipoecogênico	2 pontos
Marcadamente hipoecogênico	3 pontos
Forma	
Largura maior que altura	0 ponto
Altura maior que largura	3 pontos
Margens	
Regulares	0 ponto
Mal definidas	0 ponto
Lobuladas ou irregulares	2 pontos
Extensão extratireoidiana	3 pontos
Focos ecogênicos	
Ausentes ou artefato "cauda de cometa" alongada	0 ponto
Macrocalcificação	1 ponto
Calcificações periféricas em rim	2 pontos
Focos ecogênicos puntiformes (microcalcificações)	3 pontos

- A pontuação de cada característica deve ser somada e, ao final, estima-se o risco de malignidade e são atribuídos pontos de corte como recomendações para PAAF
- **Nódulos < 1 cm, a princípio, não devem ser puncionados, exceto em indivíduos com padrão ultrassonográfico de alto risco ou se houver adenomegalia cervical de aspecto não reacional**. Tal abordagem se baseia nas dificuldades técnicas para a adequada coleta da amostra e no habitual bom prognóstico do microcarcinoma papilífero (< 1 cm)

Quadro 23.8 Indicação de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em nódulos < 1cm.

- Idade < 40 anos ou metástases a distância conhecidas
- Nódulos com evidência ultrassonográfica de extensão extratireoidiana ou adjacente à traqueia ou ao nervo laríngeo recorrente
- Presença de múltiplos nódulos suspeitos à ultrassonografia
- Presença de linfonodos suspeitos de metástases
- Presença de hipercalcitoninemia (sugestivo de carcinoma medular de tireoide)
- Situações em que a presença de microcarcinoma papilífero confirmada pela citologia da PAAF indicaria terapia com levotiroxina*
- Desejo do paciente

2. Manejo dos nódulos tireoidianos

- Inicialmente, solicitam se **TSH, T4 livre e US**.
- Na ausência de hipertireoidismo, todo nódulo sólido ou predominantemente **sólido hipoecoico ≥ 1 cm** (ou ≥ 1,5 cm, se for iso ou hiperecoico) deve ser **puncionado**. No caso de **nódulos menores (≥ 0,6 e < 1 cm), só indica-se PAAF se houver aspectos sugestivos de malignidade.**
- Na dependência do laudo citopatológico, o caso será conduzido conforme a seguir.

Categoria I (não diagnóstico ou insatisfatório): submete-se o paciente à **nova PAAF**. Persistindo a indefinição, indica-se a **cirurgia** para os pacientes considerados de alto risco pela avaliação clínica e ultrassonográfica (p. ex., presença de sintomas compressivos; nódulos ≥ 4 cm ou nódulos menores que apresentem aspectos de suspeita maior para malignidade à US). Os demais pacientes poderão ser acompanhados clinicamente, com acompanhamento periódico por meio de US.

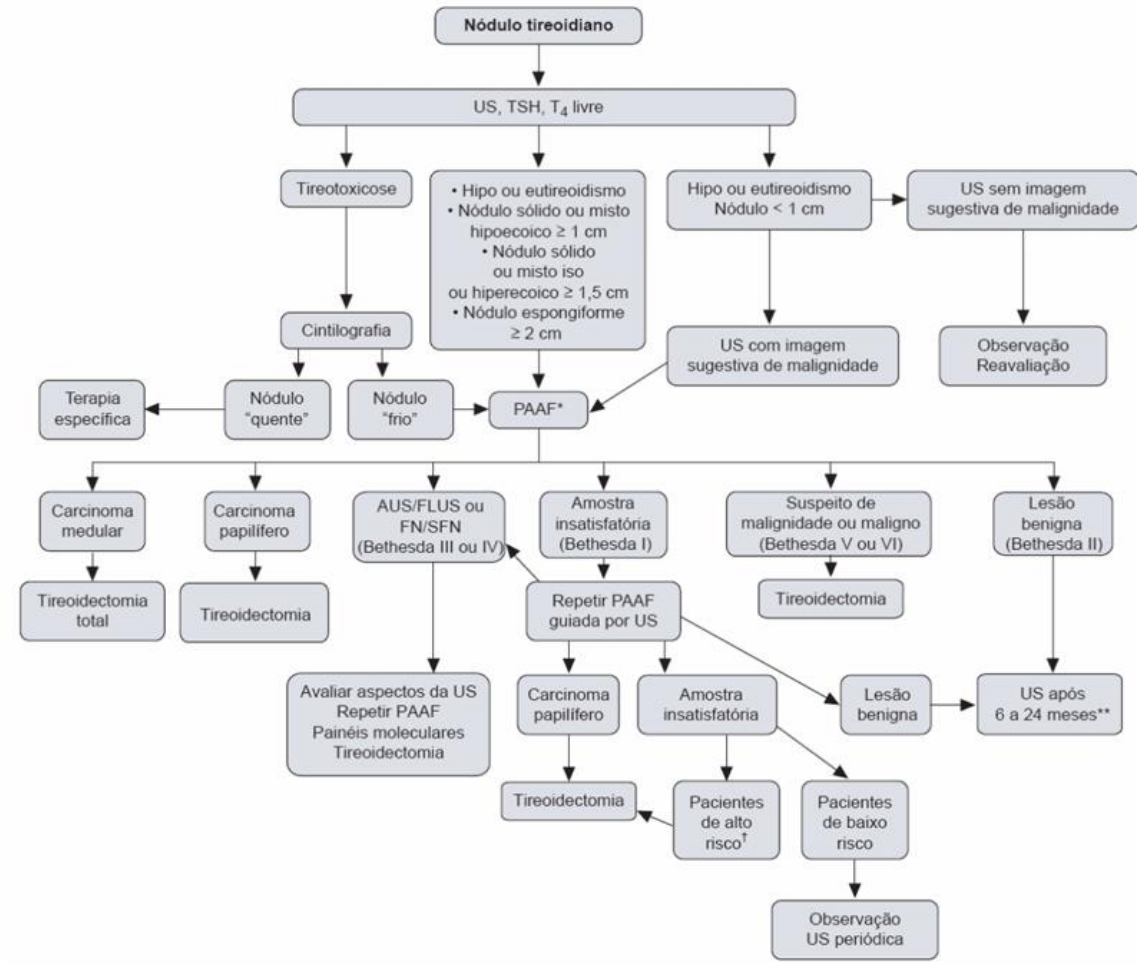
Categoria II (benigno): **seguimento com US**, inicialmente a cada ano e depois em intervalos maiores. As diretrizes recomendam repetir a PAAF apenas em caso de **detecção de crescimento nodular > 20%** em pelo menos duas dimensões, **aumento no volume total > 50%** ou aparecimento de características ultrassonográficas sugestivas de malignidade. Se a segunda amostra citológica for benigna, as chances de falso-negativo para malignidade são praticamente nulas e não há necessidade de avaliações ultrassonográficas posteriores.

Categoria III (AUS/FLUS): o risco estimado de malignidade varia de 10 a 30%. Deve se **repetir a PAAF** e, diante da manutenção do resultado, costuma-se indicar a **cirurgia**, na dependência de fatores de risco, aspectos ultrassonográficos e preferência do paciente.

Categoria IV (FN/SFN): o risco estimado de malignidade é de 25 a 40%. **Lobectomia** é a conduta mais habitualmente recomendada. Contudo, ela poderia não ser considerada de imediato em pacientes de baixo risco, sem nódulos de aspecto de alto risco à US e teste molecular negativo para malignidade. Por outro lado, nódulos citologicamente classificados como AUS/FLU e que sejam positivos para mutações de BRAFV600E, RET/PTC ou PAX8/PPARγ, têm um risco estimado de malignidade > 95% e devem ser considerados como categoria similar a carcinoma da tireoide citologicamente confirmado.1 Para esses casos, a tireoidectomia total seria preferível à lobectomia

Categoria V (suspeito de malignidade): a conduta é **sempre cirúrgica**, devido ao estimado risco de 50 a 75% para malignidade.

Categoria VI (maligno): indica-se **tireoidectomia total**, seguida, na maioria das vezes, de ablação do tecido tireoidiano remanescente com iodo radioativo, 8 a 12 semanas após cirurgia



A. Manejo em situações especiais

Incidentalomas tireoidianos: diante do achado incidental de NT em exames por imagem cervical, avalia-se inicialmente a função tireoidiana. Para pacientes **sem hipertireoidismo**, a PAAF está prioritariamente indicada para lesões **≥ 1 cm ou ≥ 1,5 cm**, na dependência das características ultrassonográficas do nódulo.

Gravidez: na ausência de hipertireoidismo, devem ser puncionados nódulos **≥ 1 ou 1,5 cm**, dependendo de suas características ultrassonográficas. Se o laudo citopatológico for compatível com **malignidade**, deve-se esperar o **término da gravidez** para se submeter a paciente à cirurgia. Esta última pode, contudo, ser realizada mais precocemente (antes da 24a à 26a semana de gestação), caso aconteça crescimento nodular significativo ou a US revele linfonodos cervicais suspeitos de doença metastática. Nódulos ≥ 4 cm - têm maior risco de ser malignos e/ou maior propensão a resultados falso-negativos à PAAF. Assim, tireoidectomia total ou quase total pode ser considerada para esses casos, mesmo se a citologia for benigna.

B. Outras formas de tratamento

- **Terapia supressiva:** era usada a terapia supressiva com **levotiroxina** (L-T4) em pacientes cujos **nódulos se mostrassem benignos à PAAF**, com intuito de **inibir o crescimento desses nódulos pela supressão do TSH**, mas é pouco eficaz e pode predispor a osteoporose e distúrbios cardíacos importantes. Injeção percutânea com etanol (PEI): foi inicialmente utilizada no tratamento de nódulos autônomos mas recentemente, também se passou a utilizar esse tipo de terapia em nódulos císticos e sólidos considerados benignos pela PAAF.
- **Radioiodoterapia:** possibilidade terapêutica para o bócio multinodular nodular com iodo radioativo (131I).
- **Ablação percutânea com laser guiada por US:** reservada sobretudo para nódulos benignos atóxicos, propiciando redução do volume nodular e dos sintomas compressivos. Pode ser uma alternativa potencial para a cirurgia em pacientes de alto risco cirúrgico com sintomas de compressão, ou naqueles que se recusem a se submeter à cirurgia.

❗ Diferença dos nódulos **- Nódulo coloide:** benigno formado pelo acúmulo de colóide (substância que preenche os folículos tireoidianos). O ultrassom costuma mostrar uma estrutura **homogênea** e bem **delimitada**. **- Tireoidite:** é uma inflamação que pode levar a áreas **nodulares** ou **irregularidades** na glândula. A tireoidite de Hashimoto, por exemplo, pode apresentar nódulos, mas estes refletem um processo **autoimune e inflamatório**, não uma proliferação maligna. **- Adenoma Folicular:** tumor benigno originado das células foliculares da tireoide. Geralmente encapsulado e solitário, DX definitivo depende da análise histopatológica, avaliando a presença de invasão capsular ou vascular. **- Câncer de Tireoide:** tipos mais comuns incluem o carcinoma papilífero, seguido pelo carcinoma folicular, medular e anaplásico. Pode apresentar margens irregulares, microcalcificações e outras características suspeitas no ultrassom.

Câncer de tireoide

Entre as neoplasias endócrinas malignas é o mais frequente. As neoplasias malignas tireoidianas podem se originar de três diferentes tipos de células: **foliculares, parafoliculares e outras células existentes na tireoide**. As células foliculares são responsáveis por 90% ou mais dos carcinomas tireoidianos. Nesses casos, há nítida diferenciação histológica entre os carcinomas bem diferenciados e os indiferenciados.

Os bem diferenciados, são a maioria absoluta dos derivados das células foliculares e, são subdivididos em três grupos: os **papilíferos**, os **foliculares** e os de **células de Hürthle**. Os indiferenciados ou anaplásicos constituem menos de 5% dos carcinomas tireoidianos. Há ainda o carcinoma pouco diferenciado, que representa um grupo intermediário.

Os **carcinomas medulares** são derivados das células **parafoliculares**, produtoras de calcitonina. Podem ser esporádicos (80%) ou hereditários (isoladamente ou associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 2). Entre os tumores mais raros (até 5% do total), destacam-se linfomas, sarcomas, metástases, teratomas e hemangioendoteliomas

Quadro 24.1 Classificação simplificada dos tumores tireoidianos com base na classificação da Organização Mundial da Saúde.

Benignos

- Adenoma folicular
- Adenoma de células de Hürthle

Limítrofes

- Tumor trabecular hialinizante
- NIFTP
- Tumor folicular de potencial maligno incerto
- Tumor bem diferenciado de potencial maligno incerto

Malignos

- Carcinoma bem diferenciado
  - Carcinoma papilífero clássico
  - Microcarcinoma papilífero
  - Carcinoma papilífero, variante folicular
  - Outras variantes: células altas; células colunares; oxifílico; *Hobnail*; esclerosante difusa; oxifílico; trabecular-sólido; morular
  - Carcinoma folicular
    - Minimamente invasivo
    - Angioinvasivo
    - Extensamente invasivo
- Carcinoma pouco diferenciado
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma medular
- Outros
  - Linfoma primário
  - Sarcoma
  - Carcinoma de células epidermoides
  - Fibrossarcoma
  - Carcinoma mucoepitelial
  - Tumor metastático

Apesar da semelhança quanto à apresentação clínica usual, ou seja, doença nodular atóxica, há importantes diferenças entre os principais tipos de câncer de tireoide:

Quadro 24.2 Comportamento biológico dos principais cânceres tireoidianos.

Tumor	Idade	Crescimento	Características hormonais	Metástases (MET)	Prognóstico
Papilífero	Todas	Lento	Eutireoidismo	MET-Linf > MET-D	Bom
Folicular e de células de Hürthle	> 40 anos	Lento	Eutireoidismo; muito raramente, hipertireoidismo (metástases funcionantes)	MET-D > MET-Linf	Bom
Medular	Todas	Moderado	Eutireoidismo; calcitonina	Ao diagnóstico, MET-Linf em 50% e MET-D em 20%	Sobrevida em 10 anos: 20 a 90%
Indiferenciado	Idosos	Rápido	Eutireoidismo; muito raramente, hipotireoidismo	MET-Linf e MET-D são frequentes	Letalidade > 90%

MET-Linf: metástases para linfonodos; MET-D: metástases a distância.

- O **carcinoma medular tem pior prognóstico**, já que metástases são comuns ao diagnóstico. O raro carcinoma anaplásico é um tumor altamente agressivo, e a maior parte dos pacientes falece em curto ou médio prazo.

1. Carcinomas diferenciados de tireoide

- Nesse gripo incluem o **carcinoma papilífero, o folicular e o de células de Hürthle**
- Geralmente são encontrados em tireóides com um ou mais nódulos em um indivíduo eutireóideo
- O carcinoma diferenciado pode se apresentar como nódulo tireoidiano autônomo e hipertireoidismo.

A. Mecanismos genéticos e moleculares

- Em algumas das alterações, predominam certos fenótipos histopatológicos e determinados aspectos clínicos
- **Mutações BRAFV600E:** altamente específicas para **malignidade**. Presente nos tumores menos diferenciados originados de CPT. Ausente nas lesões benignas foliculares e no CFT.
- **RET/PTC:** mais prevalente nas variantes clássica e sólida do CPT. Associado também a linfonodos metastáticos, exposição prévia à radiação ionizante e CPT em jovens, podendo ocorrer em lesões benignas
- **Mutações RAS:** maior prevalência no CFT e, quando no CPT, na variante folicular. Também encontrado em lesões benignas (adenomas foliculares) e no carcinoma anaplásico de tireoide. Neoplasias mutadas em RAS estão associadas a melhor prognóstico

- **PAX8/PPARγ:** predomina no CFT (36 a 45%); raramente visto no CPT, com exceção da variante folicular (presente em 37,5%) em lesões benignas
- **Mutações do promotor da telomerase da transcriptase reversa (TERT):** estão associadas a maior agressividade dotumor e risco aumentado para metástases a distância e recorrência

B. Carcinoma papilífero

O CPT representa **mais de 80%** dos carcinomas tireoidianos •Ocorre em qualquer faixa etária mas predomina em mais jovens → entre a 3a e a 5a década de vida. Tem crescimento lento e apresenta baixo grau de progressão, de modo que sua detecção leva um longo período. De maneira geral, o **prognóstico é bom**. Costuma ter excelente evolução nos adultos jovens e raramente leva a óbito pacientes com menos de 40 a 45 anos de idade. A disseminação do CPT dá se por meio dos **linfáticos intraglandulares**, evoluindo do foco inicial para as outras partes da tireoide e para linfonodos cervicais. Dessa forma, lesões multicêntricas na tireoide são comuns → 25% dos pacientes têm metástases cervicais, 20% têm invasão extratireoidiana e 5% apresentam metástases a distância, especialmente para os pulmões. As metástases pulmonares podem ter distribuição miliar (geralmente com boa resposta ao radioiodo) ou podem apresentar-se na forma de imagens numulares. Os 5 a 10% dos casos de CPT que evoluem para morte são constituídos pelo grupo de pacientes com idade superior a 45 anos que apresentam lesões aderentes às estruturas adjacentes, com metástases invasivas cervicais ou a distância e que apresentam variantes histológicas mais agressivas, como a variante de células altas ou colunares ou com invasão vascular

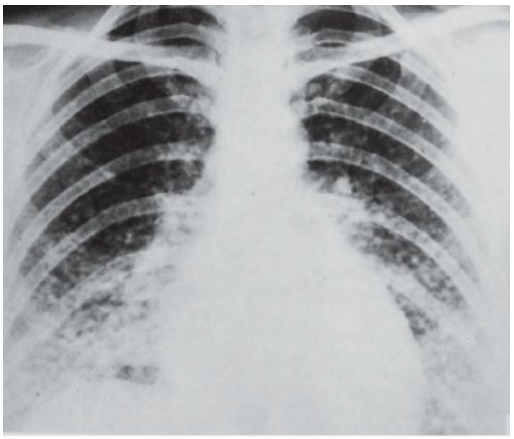


Figura 24.1 Metástases pulmonares com padrão miliar em homem com carcinoma papilífero.

C. Carcinoma folicular

Corresponde a até 10% de todos os carcinomas tireoidianos e apresenta maior prevalência em regiões onde a **ingestão de iodo é deficiente**. Ocorre em um grupo etário mais avançado com pico de incidência na **5º década de vida**. Geralmente é diagnosticado pelo achado de **nódulo único na tireoide**, descoberto casualmente. Outras vezes, porém, apresenta se como crescimento recente de um nódulo em bócio de longa duração ou por metástase a distância, com envolvimento pulmonar ou comprometimento ósseo, associado ou não a fraturas patológicas.

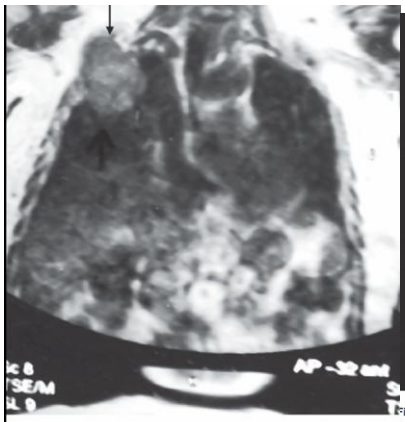


Figura 24.2 Metástase de carcinoma folicular, manifestando-se por volumoso nódulo no ápice do pulmão direito (*seta*).

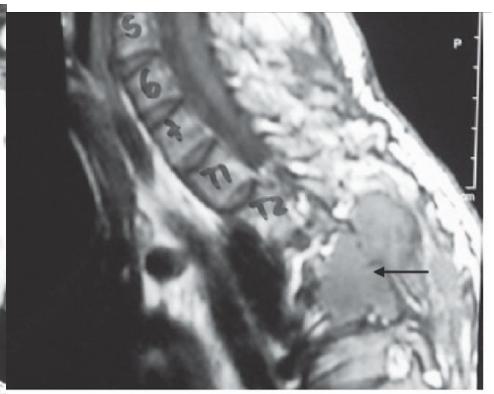


Figura 24.3 Carcinoma folicular cuja manifestação inicial foi dificuldade progressiva para deambulação, consequente à lesão metastática que comprometia os corpos vertebrais T3 e T_4 e invadia o canal medular (*seta*).

Diferentemente do carcinoma papilífero, o folicular raramente cursa com metástases para linfonodos cervicais. Existem alguns relatos de casos de hipertireoidismo ocasionado por metástases funcionantes localizadas em pulmões, esqueleto e, mais raramente, fígado ou glândulas adrenais.

D. Manifestações clinicolaboratoriais

A apresentação típica do CDT é de um **nódulo**, associado a valores **normais de TSH e T4 livre**. É rara a produção de T4 e T3 por metástases de carcinoma folicular, levando eventualmente a hipertireoidismo. Na maioria das vezes, o CDT é descoberto incidentalmente. Cada vez menos, CDT é detectado como massa que causa sintomas compressivos, levando a rouquidão, disfagia, disfonia e/ou dificuldades para respirar

E. Prognóstico

A idade é o mais relevante, a **mortalidade aumenta a partir dos 45 anos**, e a taxa de recorrência é maior nos extremos de idade (< 20 e > 60 anos). O diagnóstico de invasão vascular ou extratireoidiana macroscópica, bem como de metástases a distância, está associado a pior evolução. A taxa de recidiva e mortalidade em 30 anos para o carcinoma papilífero é de 31% e 6%, e para o carcinoma folicular, de 24% e 15%. Os carcinomas foliculares e de células de Hürthle parecem ter pior prognóstico quando angioinvasivos O mesmo se aplica à variante de células altas do carcinoma papilífero, que também tende a ser mais agressiva.

F. Neoplasia folicular tireoidiana não invasiva com aspectos nucleares semelhantes ao carcinoma papilífero

Foi Descrita em 2016 e faz parte do espectro de neoplasias foliculares, subgrupo RAS-like. É considerada uma **neoplasia de muito baixo risco** e progressão indolente. O seu diagnóstico requer o **exame histopatológico**, com critérios padronizados, incluindo:

- ✓ lesão completamente encapsulada (ou com nítida limitação da lesão no restante do parênquima tireoidiano normal)
- ✓ padrão de crescimento e organização folicular sem a presença de papilas bem formadas ou dos corpos psamomatosos

- ✓ aspectos nucleares semelhantes ao carcinoma papilífero de tireoide
- ✓ ausência de invasão de cápsula ou invasão vascular
- ✓ ausência de necrose tumoral ou de alto índice de atividade mitótica.

Na NIFTP não há mutações que indiquem agressividade, como BRAFV600E ou promotores do TERT. •Alguns autores consideram o NIFTP como lesão pré maligna. Como não é considerado um tumor maligno, não há necessidade de classificação dos sistemas de estadiamento tumoral, como o TNM. O seguimento com exames laboratoriais (tireoglobulina e antitireoglobulina), bem como ultrassonografia cervical, não são obrigatórios. Na ausência de lesões suspeitas no lobo remanescente e de outros fatores de mal prognóstico na avaliação pós-operatória inicial (linfonodos ou tireoglobulina elevada), o acompanhamento deve ser semelhante ao do adenoma folicular

2. Carcinoma medular de tireoide

A. Características gerais

- O CMT se origina das células C ou parafoliculares e pode apresentar-se de duas formas: esporádica(80%) ou familiar

Quadro 24.4 Tipos de carcinoma medular de tireoide (CMT).

- Forma esporádica (75 a 80%)
- Forma familiar (20 a 25%)
  - Neoplasia endócrina múltipla do tipo 2A (MEN-2A)
    - CMT
    - Feocromocitoma
    - Hiperparatireoidismo primário
    - Líquen amiloidótico cutâneo
    - Doença de Hirschsprung
  - Neoplasia endócrina múltipla do tipo 2B (MEN-2B)
    - CMT
    - Feocromocitoma
    - Fenótipo anormal
      - Neuromas mucosos
      - Hábito marfanoide
  - CMT familiar isolado

- 20% dos tumores fazem parte da síndrome genética conhecida como neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2)
- É transmitida de **modo autossômico dominante** → 50% dos filhos de um indivíduo afetado têm o risco de apresentar a doença)
- O CMT pode vir isoladamente (CMT familiar [CMTF]) ou como parte da MEN-2A clássica e da MEN-2B, com penetrância > 90%
- A concomitância de CMT e carcinoma papilífero ou folicular já foi relatada, mas é bastante rara.
- Entre as formas familiares ou hereditárias do CMT, a **MEN-2A** é a doença mais comum (55 a 80% dos casos), seguida pelo **CMTF** (15 a 35%) e a **MEN-2B** (5%).
- Na MEN-2A, o CMT está quase sempre presente e vem associado a **feocromocitoma** (presente em 50% dos casos) e/ou **hiperparatireoidismo** primário (25%)
- A MEN-2B representa a forma mais agressiva e mais precoce de CMT. Suas manifestações incluem **CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatose, hábito marfanoide e anormalidades oculares**
- O CMTF é considerado uma variante da MEN-2A, e seu diagnóstico baseia-se na ausência de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo, em duas ou mais gerações da família, ou na presença de mutações classicamente associadas a CMTF.

B. Genética

As formas hereditárias do CMT são causadas por **mutações ativadoras no proto-oncogene RET**. Contudo, em mais de 50% dos pacientes com MEN-2B e em 5 a 10% dos casos de MEN-2A e CMTF, não há história familiar, devido à ocorrência de mutações de novo. Em relação ao CMT esporádico, não há mutações germinativas, mas cerca de 50% dos casos exibem mutações somáticas no gene RET. Em 1 a 7% dos casos de CMT aparentemente esporádico são encontradas mutações germinativas do RET. Portanto, tais mutações devem ser pesquisadas em todo paciente com CMT

C. Epidemiologia

- Predomina no sexo **feminino**
- Apresenta-se em **qualquer faixa etária**
- A forma **esporádica** tem pico de incidência durante a **5º e a 6º década** de vida, enquanto as formas familiares manifestam-se mais **precocemente** → A forma familiar isolada tem idade típica de aparecimento na 3º década, MEN-2A, na 2º década, e MEN-2B, em pessoas com menos de 10 anos
- O CMT que se apresenta na MEN-2B é muito mais agressivo que aquele observado na MEN-2A

D. Biopatologia

Além da **calcitonina** o CMT pode secretar diversas substâncias bioativas. Entre elas se incluem **antígeno carcinoembriogênico (CEA), cromogranina A, prostaglandinas, serotonina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), hormônio liberador de tireotrofina (TRH)** etc. Entre esses marcadores, CT e CEA são os mais úteis clinicamente para fins diagnósticos e prognósticos → quanto mais elevados os níveis desses marcadores, maior o risco de metástases a distância

E. Quadro clínico

Pacientes apresentam-se com **nódulo palpável, duro, localizado nos dois terços superiores da tireoide onde concentram se as células parafoliculares**. O CMT **esporádico**, em geral, é um tumor **indolente e solitário**, enquanto o **hereditário** normalmente é **multicêntrico**.

Sintomas como **disfagia, rouquidão e pressão local são pouco frequentes** e dependem do tamanho e da invasibilidade do tumor. A produção das citadas substâncias bioativas pelo CMT justifica muitas de suas manifestações sistêmicas → **diarreia aquosa, rubor (flushing) facial e torácico.** Síndrome de Cushing pode também ocorrer, devido à produção tumoral.

Outras possíveis manifestações são fraturas, decorrentes de metástases ósseas. Os neuromas de mucosa (congênitos ou de aparecimento na infância), mais comuns em lábios e língua, bem como o hábito marfanoide, são características fenotípicas da MEN-2B que facilitam o diagnóstico.

F. Diagnóstico

Dosagens hormonais:

- O **CMT** se caracteriza por: **função tireoidiana normal** e **níveis elevados de CT**
  - Valores de **CT > 100 pg/mℓ** basais são altamente sugestivos de CMT, na ausência de insuficiência renal.
  - Quando há valores entre **10 e 100 pg/mℓ**, deve-se dosar a CT após estímulo com pentagastrina (não disponível no Brasil) ou com cálcio
  - Valores de **30 a 100 pg/mℓ** após pentagastrina ou cálcio sugerem hiperplasia de células C (HCC), enquanto níveis **> 100 pg/mℓ** apontam para a presença de CMT, embora também ocorram na HCC. Em pacientes com CMT, os níveis de CT no pré-operatório correlacionam-se com o tamanho do tumor e a presença de metástases. Níveis de **CT < 100 pg/mℓ** estão associados a diâmetro médio do tumor de 3 mm

- Valores de **CT > 400 pg/mℓ** são indicativos de metástases a distância.

Punção aspirativa por agulha fina:

- O diagnóstico diferencial entre CMT e outras neoplasias malignas da tireoide como lesões foliculares, particularmente categoria Bethesda III ou IV pode ser difícil, devido à semelhança dos achados citológicos.
- A dosagem de CT no lavado da agulha tem sido recomendada para melhorar a acurácia diagnóstica da PAAF em casos de CMT
- A avaliação imuno histoquímica pode também ser útil nos casos duvidosos
- Uma vez feito o diagnóstico de CMT, todos os pacientes devem ser submetidos à **pesquisa de mutações germinativas do proto-oncogene RET**, mesmo nos casos aparentemente esporádicos

G. Rastreamento

Uma vez confirmado o CMT, devem-se submeter os pacientes à **análise direta do DNA para mutações do RET**. Se a pesquisa for positiva, o **rastreamento nos familiares deve ser realizado o quanto antes**, já que a mutação torna possíveis o diagnóstico e o tratamento precoces do CMT, ou mesmo sua profilaxia.

H. Prognóstico

O CMT é um tumor bem **mais agressivo** que os carcinomas bem diferenciados da tireoide, implicando **redução de sobrevida**, a qual está significativamente relacionada com **idade, sexo e estádio da doença**. **A forma mais agressiva de CMT é aquela associada à MEN-2B**.

3. Carcinoma indiferenciado ou anaplásico

O CAT é o tipo **mais grave e menos comum**. É mais prevalente em áreas de **deficiência de iodo**. Predomina em idosos com **pico entre 65 e 70 anos**. Cerca de 50% desses tumores surgem de uma **lesão benigna ou de um carcinoma diferenciado de longa duração**.

O **CAT** é uma das formas **mais agressivas e resistentes de cânceres**, com crescimento rápido, invasão local precoce e prognóstico extremamente desfavorável. A invasão local pode causar dificuldade para respirar ou engolir, e traqueostomia é frequentemente necessária. Esses tumores provocam, com frequência, **metástases para linfonodos cervicais e metástase a distância (sobretudo para os pulmões). Metástases ósseas são raras.**

A. Diagnóstico laboratorial

A **função tireoidiana, em geral, é normal**. Raramente, a necrose rápida da tireoide induz **hipertireoidismo**, por um mecanismo similar ao da **tireoidite subaguda**. A ocorrência de **hipercalcemia** por produção de proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) já foi relatada, mas também é rara. Se a PAAF não permitir uma definição diagnóstica, pode-se fazer uma biopsia por fragmento (core biopsy) ou a céu aberto.

B. Prognóstico

É uma das neoplasias mais **letais**. Fatores que favorecem um melhor prognóstico são **idade mais jovem, tumor < 5 a 6 cm e ausência de metástase a distância ao diagnóstico, bem como cirurgia radical associada à radioterapia (RxT) ou a combinação de RxT e quimioterapia**.

4. Linfoma primário de tireoide (LPT)

O LPT é raro e ocorre em **mulheres idosas com tireoidite de Hashimoto** de longa duração e, na maioria das vezes, é do tipo não Hodgkin. A idade média de ocorrência é de **62 anos**. O LPT mostra-se 2 a 3 vezes mais comum no sexo feminino.

Diferentemente de outras neoplasias tireoidianas, o LPT geralmente se manifesta como **massas de crescimento rápido, e sintomas locais são frequentes, enquanto sintomas sistêmicos são incomuns**. Vários pacientes se queixam de **dor, rouquidão, disfagia, dispneia ou estridor**.

5. Metástases

Apesar de a tireoide ter um suprimento sanguíneo intenso, metástases nessa glândula **não são frequentes**. As neoplasias mais comumente envolvidas são melanoma, câncer de mama, carcinoma renal, câncer de pulmão e cânceres de cabeça e pescoço. O aspecto citológico das metástases pode mimetizar o do câncer tireoidiano primário, sendo a imuno histoquímica e a core biopsia importantes nessa distinção.

Obesidade

Introdução obesidade

- O índice de massa corporal, razão entre o peso do indivíduo (em quilos) e o quadrado da altura (em metros), embora tenha suas limitações em determinar a localização da adiposidade, é o método mais simples, prático e de baixo custo para o **diagnóstico de excesso de peso**.
- Define-se **sobrepeso** qualquer **valor entre 25 e 29,9 kg/m2** e **obesidade** para **valores iguais ou superiores a 30 kg/m2**

Fisiopatologia da obesidade

1. Genética ou ambiente?

- É uma doença **multifatorial** com fisiopatologia complexa
- A obesidade pode ser considerada consequência do **desequilíbrio energético**, ou seja, ingestão de energia maior do que o gasto em determinado período.
- Inúmeros **fatores genéticos, ambientais e comportamentais** influenciam os componentes do balanço energético e, consequentemente, o aumento da gordura corporal.
- Com exceção de **raros casos de obesidade monogênica**, a **obesidade comum** é considerada uma **doença poligênica**.
- Sabe-se que existem indivíduos altamente suscetíveis e outros resistentes ao ganho de peso.
- A chance de um indivíduo se tornar obeso na vida adulta é influenciada tanto pelo fato de ter sido uma **criança obesa** quanto pelo fato de ter pelo menos **um dos pais obeso**
- Nos humanos, a carga genética explica 40% a 70% da diferença de peso corporal entre os indivíduos.
- Expostos a um mesmo ambiente, alguns indivíduos são muito mais propensos a ganhar peso do que outros. Isso ocorre por diferenças em múltiplos genes envolvidos em diversos aspectos do balanço energético, como, por exemplo, a **capacidade de formar tecido adiposo** (lipogênese) e a de **utilizar a gordura como substrato energético**
- Em situações mais raras, algumas mutações (relacionados de maneira direta com o controle hipotalâmico do apetite e do gasto energético) causam obesidade grave, com pouca influência do ambiente. São os casos de **obesidade monogenética**.

❗ Considera-se que a obesidade, na maioria dos casos, seja consequência de um **ambiente "obesogênico"** em um indivíduo **geneticamente predisposto**.

2. Balanço energético

- **Armazenar a energia dos alimentos** no organismo para suprir a constante demanda é feita sob a forma de **glicogênio** no **fígado** e nos **músculos**, mas principalmente sob a forma de **gordura no tecido adiposo**
- Macronutrientes = gorduras, carboidratos e proteínas → gordura é o único capaz de se manter em constante desequilíbrio crônico entre ingestão e oxidação, pois os estoques de carboidratos e proteínas são muito limitados
- Quando existe **aumento da oferta de energia sob a forma de carboidratos e proteínas da dieta, o organismo acaba obtendo energia preferencialmente a partir destes substratos**. A gordura não precisa ser utilizada e acaba sendo armazenada no tecido adiposo. Portanto, em situações de **balanço energético positivo** (ingestão maior do que gasto), o **tecido adiposo** funciona como um **sistema "tampão"**
- Os seres humanos não se alimentam exclusivamente a partir de estímulos fisiológicos homeostáticos. Existe um **sistema adicional ligado a sensações de prazer e recompensa (sistema "hedônico")** relacionado com a ingestão alimentar que não necessariamente age em sinergismo com o sistema homeostático.
- O ganho de peso e o aumento progressivo da massa adiposa acabam por limitar o ganho ponderal adicional → conforme o **peso aumenta** também **aumenta o gasto energético total devido ao aumento da taxa metabólica**
- Mas o **desequilíbrio energético, cronicamente**, leva a situações como a **resistência à insulina**, que, por induzir o **aumento da lipólise**, a diminuição da oxidação de glicose e o consequente aumento na oxidação das gorduras, acaba por limitar o ganho de peso adicional.
- Em essência, tornar-se obeso possibilita um reajuste do balanço energético, porém nivelado em um peso maior. Visto por este lado, o desenvolvimento da obesidade pode ser considerado não como um defeito adaptativo, mas sim como uma **resposta natural ao nosso ambiente atual**

3. Determinantes do desequilibrio energético

A. Aumento da ingestão alimentar

- Em **1 ano**, o **consumo calórico 5% maior do que o gasto energético** promove **ganho de 5 kg** de gordura corporal
- O menor custo e o maior acesso da população aos alimentos nos dias atuais também podem favorecer a superalimentação, o que é agravado pela ausência de informação e educação nutricional adequadas.

- Os mecanismos fisiológicos que determinam a ingestão alimentar são as sensações de **fome, de prazer, de saciação e de saciedade**.
- Qualquer fator que exerça influência sobre os mecanismos de fome, prazer, saciação e saciedade podem interferir no padrão de ingestão alimentar. Por exemplo, fatores que diminuem a saciação estimulam o hábito de fazer grandes refeições (hiperfagia), enquanto fatores que diminuem a duração da saciedade provocam o aumento da frequência das refeições

❗ Regulação normal da fome e da saciedade - Integração neuroendócrino

- O hipotálamo recebe e integra os sinais periféricos metabólicos e endócrinos, gerando uma resposta que modula tanto o comportamento alimentar quanto o gasto energético, a depender das demandas agudas e crônicas.

Sinalizadores periféricos - vias aferentes

- Os **sinais periféricos** informam o **hipotálamo** sobre a **quantidade de energia já armazenada** e sobre a **ingestão aguda de nutrientes e a necessidade metabólica a cada momento**.
- Esses sinais originam-se principalmente no **trato gastrointestinal, no pâncreas e no tecido adiposo.**
- Com **exceção da grelina**, peptídio orexigênico, todos os **outros sinalizadores periféricos** conhecidos participam da **via anorexigênica**, ou seja, estão implicados na **redução da ingestão alimentar**
- A distensão da parede gástrica pela presença dos alimentos é capaz de sinalizar o término da ingestão alimentar, por meio de impulsos transmitidos pelos nervos vago e esplâncnico.
- **Mas o volume de alimentos no estômago necessário para diminuir a ingestão é muito maior que o volume geralmente consumido em uma refeição normal.**
- Isso mostra que **existem outros sinais mais importantes que sinalizam o hipotálamo para o término da refeição**. Esses sinais são relacionados ao conteúdo energético da refeição e sentidos em outros locais do tubo digestivo.

Sinalizadores gastrointestinais de saciedade

- O trato gastrointestinal, principalmente a partir do duodeno, é muito sensível ao conteúdo calórico e nutricional dos alimentos, liberando diversos peptídios **“sinalizadores de saciedade”** que agem provocando o **término da refeição**.
- Embora o estômago seja mais responsivo ao volume de alimentos, a entrada de nutrientes no estômago também causa a liberação de um

peptídio chamado **gastrin releasing peptide (GRP)**, que **age reduzindo a ingestão alimentar, por meio da diminuição do tamanho da refeição e também do aumento da saciedade.**

- O **sinalizador de saciedade** mais conhecido é a **colecistocinina (CCK)**, liberada no duodeno (e em menor grau, no íleo) em resposta à presença de nutrientes. A CCK age tanto **localmente** quanto **via nervo vago**, determinando a redução do tempo de esvaziamento gástrico e da ingestão alimentar. Conforme o alimento avança no tubo digestivo, são secretados, pelas células do íleo e do cólon, o **peptídio pancreático YY (PYY)** e o **peptídio semelhante ao glucagon-1 (GLP-1)**, bem como é produzida a **apolipoproteína A-IV (ApoA-IV)** em **resposta à absorção intestinal das gorduras**.
    - CCK e GRP são secretados em resposta à ingestão de proteínas GLP-1 em resposta aos carboidratos e gorduras PYY é mais responsivo a proteínas e gorduras; ApoA-IV é produzida exclusivamente em resposta à ingestão de gorduras. Alguns peptídios desempenham papel mais crítico no controle alimentar do que outros, que podem ter seus defeitos compensados de outros modos

Hormônios pancreáticos da saciedade

- As células beta pancreáticas produzem **amilina** e **insulina**, de acordo com a quantidade de alimento consumida.
- **Insulina** = manutenção do tecido adiposo em longo prazo
- **Amilina** = sinalizador rápido que reduz o tamanho da refeição.
- A administração de amilina exógena reduz a ingestão alimentar.
- Instantaneamente após o início da refeição, as células alfa pancreáticas produzem **glucagon**, que também age limitando o tamanho de refeição.

Sinalizadores da adiposidade

- Enquanto os sinalizadores do TGI gastrointestinal regulam a ingestão alimentar em curto prazo, influenciando o início e o fim de cada refeição, o organismo dispõem de sinalizadores em longo prazo, que informam o SNC sobre a quantidade de energia já armazenada no corpo e sua utilização.
- Os principais sinalizadores são a **insulina** e a **leptina** (produzida pelos adipócitos).
- São secretados **proporcionalmente à quantidade de gordura corporal** e levam a informação para os centros hipotalâmicos, causando redução da ingestão alimentar → Existem receptores nas regiões hipotalâmicas envolvidas no controle da fome A deficiência congênita de leptina causa o fenótipo de obesidade grave e comportamento hiperfágico.

Sinalizador da fome: grelina

- A **grelina** produzida e secretada pelas células do epitélio gástrico, é um **agonista endógeno do receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH)** - é o único peptídio gastrointestinal identificado que participa da via orexigênica, sendo chamado de **"hormônio da fome"**.
- As concentrações periféricas de grelina **aumentam com o jejum**, atingindo níveis máximos nos momentos que antecedem as refeições e declinando após a ingestão alimentar, principalmente de carboidratos e proteínas. A grelina atua no hipotálamo, promovendo a produção de **neuropeptídio Y (NPY) e de AgRP**, que estimulam a alimentação.

❗ Regulação central do apetite

Hipotálamo

- É o **centro da fome e da saciedade** no cérebro
- Os núcleos hipotalâmicos envolvidos nesse controle são: núcleo paraventricular, núcleo arqueado, região hipotalâmica lateral perifornicial, núcleo ventromedial e núcleo dorsomedial.
- Em humanos, a causa de obesidade monogenética mais comum é a **mutação do MC4-R**. Polimorfismos no gene da POMC também podem contribuir para a suscetibilidade genética à obesidade na população.

Via orexigênica - Neuropeptídeo Y

- **NPY** é um dos mais potentes estimuladores da alimentação → a ação hipotalâmica leva a obesidade acompanhada de **hiperfagia, redução da termogênese, hiperinsulinemia, hipercorticosterolemia e resistência à insulina nos tecidos esqueléticos**. Os níveis de NPY no núcleo arqueado variam de acordo com o status energético: **aumentam durante o jejum e estão cronicamente aumentados em diversas síndromes associadas à obesidade**
- **Proteína relacionada a agouti (AgRP):** peptídio produzido no núcleo arqueado, é um **antagonista endógeno** dos diversos subtipos de receptores da melanocortina, ou seja, sua ligação com o receptor impede a ação dos outros ligantes como o hormônio estimulador dos melanócitos-alfa (alfa-MSH), que é um dos **mais potentes anorexígenos** conhecidos
- Efetores de segunda ordem: os neurônios do núcleo arqueado projetam se para outras áreas do hipotálamo, onde são sintetizados outros peptídios relacionados com o controle da ingestão alimentar e do peso corporal

Via orexigênica

- **Hormônio estimulador de melanócitos-alfa:** está envolvido no **controle do apetite e na homeostase energética.** O alfa-MSH é age como agonista do MC3 R e MC4-R, os dois mais importantes receptores de melanocortina relacionados com o controle da ingestão alimentar. A ação do alfa-MSH é a de inibir a alimentação e aumentar o gasto energético, e seuantagonista endógeno é o já comentado AgRP.
- Transcrito regulado por cocaína e anfetamina: O CART exerce seus efeitos antagonizando as ações do NPY, tendo, portanto, potente ação anorexígena.
- Efetores de segunda ordem: na via anorexígena, o núcleo paraventricular (PVN) sintetiza e libera os efetores de segunda ordem, como o hormônio liberador da **corticotropina (CRH)**, o hormônio liberador da **tireotropina (TRH)** e a **ocitocina**. Essas duas populações neuronais expressam receptores para leptina e insulina, ou seja, recebem os sinais periféricos do tecido adiposo e respondem alterando a ingestão alimentar para mais ou para menos. A leptina e a insulina aumentam a expressão hipotalâmica da POMC, ou seja, ativam a via anorexigênica. A grelina também age centralmente no núcleo arqueado, mas sua ação é oposta, ou seja, estimula a produção de AgRP e NPY, ativando a via orexigênica

❗ Influência da composição da dieta

- Além dos hormônios o conteúdo nutricional da dieta também é capaz de regular a ingestão alimentar
- **A presença ou ausência de glicose no hipotálamo, regulam a alimentação, de modo que a hipoglicemia ou a diminuição no metabolismo da glicose estimulam a ingestão alimentar.**
- A quantidade de gordura na dieta, assim como a taxa de oxidação da mesma, determina retardo do esvaziamento gástrico e, de modo pouco potente, diminuição do apetite.
- As **proteínas são potentes inibidores do apetite**, por meio de efeitos mediados pelos sinalizadores periféricos, mas também por ação direta dos aminoácidos circulantes no SNC.
- O consumo de uma **dieta rica em gorduras está associado a um desequilíbrio dos mecanismos normais de saciedade**. Os **ácidos graxos livres provenientes da dieta levam à resistência hipotalâmica à leptina e à insulina (sinalizadores de saciedade)**
- A composição da dieta também influencia o tipo de substrato que o organismo oxida preferencialmente. Desse modo, **indivíduos que ingerem muito carboidrato oxidam menos eficientemente as gorduras e podem ter mais dificuldade em perder peso**

❗ Fatores sociocomportamentais

Sistema de prazer e recompensa vs. sistema homeostático

- Existe influência de um sistema de **prazer e recompensa** (também chamado de sistema "hedônico"), que se comporta, muitas vezes, de modo semelhante ao vício, e interage com o sistema homeostático.
- O sistema endocanabinoide está implicado no sistema de recompensa → sua ativação causa aumento do apetite e aumento do desejo por alimentos mais palatáveis
- A sinalização da leptina (anorexígena) no hipotálamo fica prejudicada quando os níveis de endocanabinoides estão altos, e a ativação dos receptores CB1 inibe a ação da via da melanocortina em diminuir a ingestão alimentar
- A ingestão de alimentos altamente palatáveis é capaz de "desligar" a regulação normal (homeostática) do apetite.
- Quando ocorre a **ativação do apetite e o indivíduo se alimenta**, o **tronco cerebral recebe a informação sobre o conteúdo energético e sabor do alimento e a transmite para o hipotálamo**, que produz e libera diversos **peptídios**, levando ao **término da ingestão alimentar**. No caso do consumo de alimentos altamente palatáveis, a sinalização do sabor é transmitida para o sistema de recompensa, levando à liberação de mediadores como **dopamina, serotonina, endocanabinoides e opioides**.
- Portanto, quando o alimento é altamente palatável, o estímulo para comer é mantido, e a ingestão é agora mediada por necessidades hedônicas em vez de necessidades biológicas.

B. Diminuição do gasto energético

- O **gasto energético total (GET)** diário é composto do seguinte modo: de **60% a 75%** correspondem ao gasto energético de **repouso** (GER), **15% a 30%** ao gasto energético pela **atividade física** (GEAF) e **10%** à **termogênese alimentar** (TA).
- O maior componente do GET é o GER. O próprio GEAF pode influenciar o GER: ao realizar uma atividade física voluntária, há elevação posterior do GER, que persiste por várias horas. Já a atividade física em excesso pode, por outro lado, causar diminuição do metabolismo de repouso
- O principal fator que determina o gasto energético em repouso é a a **massa de tecido magro presente e o segundo fator é a quantidade de massa gorda**. Embora o tecido adiposo tenha o metabolismo muito baixo, sua presença pode influenciar o gasto energético da massa magra.
- Mulheres apresentam GER menor do que os homens, porém essa diferença desaparece após o ajuste para massa magra. O GER também

diminui com a idade e, nesse caso, a diferença persiste mesmo após ajuste por massa magra.

- Mesmo assim, duas pessoas com a mesma idade e mesma quantidade de tecido magro e adiposo podem apresentar GER diferentes
- **A diferença no GER pode ser um dos componentes da suscetibilidade genética à obesidade**.

❗ **Indivíduos obesos apresentam GER maior do que os magros, porque os obesos têm maior massa celular, tanto magra quanto adiposa**

- Provavelmente, nos **obesos** que apresentam menor GET, a **diferença está no GEAF** (são menos ativos fisicamente) ou mesmo na TA. Estudos mostram pequena, porém significativa redução da TA, a qual pode ser causada pela resistência à insulina e pela menor ativação do SNS vista nos obesos.

C. Aumento da capacidade de armazenar gordura

- A maior reserva do corpo é composta pelos **triglicerídeos** armazenados no tecido adiposo
- Eles são mais eficientes devido a sua densidade energética
- A conversão de glicose em triglicerídeos (liponeogênese) representa parcela mínima do armazenamento de gordura nos adipócitos. Grande parte dos triglicerídeos presentes no tecido adiposo é proveniente dos **quilomícrons** (origem dietética) e do conteúdo das partículas de **VLDL** de origem hepática
- A lipoproteína lipase (LPL), produzida pelo adipócito, é a responsável pela captação dos triglicerídeos. Ela entra em contato com as partículas de quilomícrons e VLDL, hidrolisa os triglicerídeos em ácidos graxos, que são então captados pela célula adiposa.
- Os ácidos graxos livres circulantes no plasma também podem ser captados pelos adipócitos diretamente, independentemente da ação da LPL.
- Diversos estudos apontam aumento da atividade da LPL no tecido adiposo em indivíduos obesos. No entanto, não é possível determinar se tal aumento está implicado na causa da obesidade ou se é apenas consequência de uma dieta hipercalórica e hipergordurosa, associada ao aumento dos níveis de insulina e cortisol (que estimulam a ação da LPL) típicos do indivíduo obeso.

D. Diminuição da capacidade de oxidar gordura

- Para serem **utilizados como substrato energético (oxidados)**, os **triglicerídios** armazenados no tecido adiposo precisam ser hidrolisados e convertidos em **ácidos graxos**, em um processo denominado **lipólise**.
- A lipólise é realizada pela **enzima "lipase hormônio sensível" (LHS)** e libera os ácidos graxos para a circulação onde eles podem ser então oxidados (p. ex., quando existe aumento súbito das necessidades energéticas durante uma atividade física). Quando não são utilizados, os ácidos graxos são reesterificados em triglicerídios no tecido adiposo, fígado e nos músculos.
- Os principais hormônios que influenciam a lipólise nos adipócitos são a insulina e as catecolaminas. A insulina bloqueia a lipólise por meio da inibição da ação da LHS. A inibição máxima da lipólise se dá com níveis de insulina encontrados no períodopós-prandial. As catecolaminas, estimulam a lipólise. Pequenos aumentos nos níveis basais de catecolaminas já aumentam significativamente a taxa de lipólise. Outros hormônios estimuladores da lipólise em menor grau são o hormônio de crescimento (GH) e o cortisol.
- **Indivíduos obesos apresentam maiores concentrações basais de ácidos graxos circulantes**, principalmente os indivíduos com obesidade visceral. Esses níveis mais altos são resultantes do aumento da taxa de lipólise
- Os carboidratos e as gorduras competem entre si pela oxidação nos tecidos. A oxidação de carboidratos gera alguns produtos que inibem o transporte de ácidos graxos para dentro das mitocôndrias, estimulam sua reesterificação em triglicerídios no citosol, inibem a cetogênese a estimulam a liponeogênese. Por outro lado, a oxidação de gorduras também gera produtos que inibem a captação de glicose, a glicólise e a oxidação do piruvato nos músculos e no fígado. Assim, a utilização de carboidratos inibe a utilização de ácidos graxos como substratos energéticos e vice-versa → **Quando ambos os substratos estão disponíveis, na presença de insulina, a preferência do organismo é pela oxidação dos carboidratos.**

❗ Em resumo: entende-se que a obesidade decorra de um **desequilíbrio energético crônico** em um organismo preparado mais para situações de privação calórica do que de abundância de nutrientes. Esse desequilíbrio é consequência de **alterações na ingestão alimentar, no gasto calórico e na capacidade individual de guardar e de queimar gordura**. Além de todos esses componentes, muitos fatores genéticos e ambientais estão envolvidos

Diagnóstico da obesidade

Não há avaliação perfeita para sobrepeso e obesidade, que pode variar de acordo com fatores étnicos e genéticos. A combinação de massa corporal e distribuição de gordura é a melhor opção para preencher a necessidade de avaliação clínica.

1. Índice de massa corporal

- O IMC calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal.
- O IMC é um bom indicador, mas não totalmente correlacionado com a gordura corporal.
- O **IMC não distingue massa gordurosa de massa magra**, podendo ser **menos preciso em indivíduos mais idosos**, em decorrência da perda de massa magra e diminuição do peso, e superestimado em indivíduos musculosos.
- O **IMC não reflete a distribuição da gordura corporal** que é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade porque a gordura visceral (intra abdominal) é um fator de risco potencial para a doença, independentemente da gordura corporal total.

IMC (KG/M²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

- Ministério da Saúde aceita que no **idoso** (definido no Brasil como com 60 anos ou mais), o **IMC normal varia de >22 a <27 kg/m2** pela **diminuição de massa magra** e **maior risco de sarcopenia** (diminuição de massa, força e desempenho muscular e de incapacidade física).
- O ideal é que o IMC seja usado em conjunto com outros métodos de determinação da gordura corporal

2. Massa gordurosa e distribuição de gordura

- A **relação circunferência abdominal/quadril (RCQ)** foi inicialmente, a medida mais comum para **avaliação da obesidade central**. No entanto, na população brasileira, a RCQ também demonstrou associar-se a **risco de comorbidades**.
- A medida da circunferência abdominal **reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a RCQ e também se associa muito à gordura corporal total**
- Realizar a medida no maior perímetro abdominal entre a ultima costela e a crista ilíaca

CRITÉRIO OBRIGATÓRIO	MAIS 2 DE 4 CRITÉRIOS
Obesidade visceral (circunferência abdominal): medidas de circunferência abdominal conforme a etnia (cm) para H e M: Europídeos: ≥ 94 cm (H); ≥ 80 cm (M); Sul-africanos, Mediterrâneo Ocidental e Oriente Médio: idem a europídeos; Sul-asiáticos e Chineses: ≥90 cm (H); ≥80 cm (M); Japoneses: ≥90 cm (H); ≥85 cm (M); Sul-americanos e América Central: usar referências dos sul-asiáticos.	Triglicérides ≥150mg/dl ou tratamento HDL <40mg/dl (H); <50mg/dl (M) PAs ≥130 ou PAd ≥85mmHg ou tratamento Glicemia de jejum ≥100 mg/dl ou diagnóstico prévio de diabetes (Se glicemia >99 mg/dl, o teste de tolerância à glicose é recomendado, mas não necessário para diagnóstico da síndrome metabólica).

PAs: pressão arterial sistólica; PAd: pressão arterial diastólica; H: homens; M: mulheres.

Fonte: International Diabetes Federation.

Tabela 5 – Critérios diagnósticos de síndrome metabólica em homens e mulheres, incluindo pontos de corte da circunferência abdominal como critério obrigatório.

- A circunferência braquial (ponto médio entre o acrômio e o olecrano) e a da panturrilha são bons marcadores de estados de deficiência nutricional, sendo que esta última indica sarcopenia em idosos se <31cm. A circunferência da coxa (medida logo abaixo da prega glútea) tem alta correlação com o IMC, com gordura periférica, e tem correlação inversa com doença CVA medição da relação cintura-estatura está sendo cada vez mais usada, sendo o ponto de corte 0,5 (a cintura deve ser menor que a metade da altura)

3. Avaliação combinada

A associação da **medida da circunferência abdominal com o IMC pode oferecer uma forma combinada de avaliação de risco e ajudar a diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas**, mas no rastreamento inicial (prevenção primária), o IMC pode ser usado isoladamente

FASE DE INTERVENÇÃO	DEFINIÇÃO E OBJETIVOS	MÉTODOS DE PREVENÇÃO
Prevenção primária	Práticas gerais: Prevenir uma doença de ocorrer. Obesidade: Prevenir o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade.	Práticas gerais: Eliminar fatores de risco, remover causas, ou aumentar resistência à doença. Obesidade: Educar o público, promover alimentação saudável e atividade física regular. Construir meio ambiente propício.
Prevenção secundária	Práticas gerais: Impedir a progressão da doença na sua fase inicial antes de progredir para um estágio mais grave. Deter o processo da doença para prevenir complicações ou sequelas. Obesidade: Prevenir ganho de peso futuro e desenvolvimento de complicações relacionadas ao peso em pacientes com sobrepeso e obesidade.	Práticas gerais: Usar um teste de rastreamento e diagnóstico seguido por tratamento. Obesidade: Rastrear e diagnosticar usando IMC. Avaliar a presença de complicações. Tratar com intervenção de estilo de vida sem/com medicamentos antiobesidade.
Prevenção terciária	Práticas gerais: Usar atividades clínicas que reduzam complicações e previnam deterioração posterior. Obesidade: Tratar com terapia e medicamentos para perda de peso visando aliviar complicações relacionadas à obesidade e prevenir a progressão da doença.	Práticas gerais: Usar estratégias de tratamento que limitem consequências adversas da doença. Obesidade: Tratar com intervenção de estilo de vida/ comportamental e medicamentos antiobesidade. Considerar cirurgia bariátrica.

Tabela 6 – Definições, objetivos e métodos para as fases de prevenção em doenças crônicas: práticas gerais em doenças crônicas e práticas específicas na obesidade.

4. Outras formas de avaliação

- A somatória de medidas de pregas cutâneas é realizada através de medidas por **adipômetro**, baseada em equações, obtém-se a densidade corporal e o percentual de gordura corporal. Baseia-se na correlação entre a **gordura localizada nos depósitos adiposos subcutâneos e a gordura corporal total.** As pregas cutâneas mais usadas são a subescapular, triciptal, biciptal, suprailíaca e da coxa.
- Embora bastante popular, é um método influenciado pela habilidade do avaliador, pelo tipo de adipômetro utilizado, por fatores individuais
- A ultrassonografia tem sido documentada para avaliar a gordura visceral e apresenta excelente correlação com a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, podendo medir a espessura do tecido adiposo e tecidos mais profundos nas diferentes regiões corporais.
- A bioimpedância, ou impedanciometria elétrica baseia-se no corpo humano ser composto por água e íons condutores elétricos (o tecido adiposo impõe resistência a passagem da corrente elétrica ao passo que

o tecido muscular esquelético, rico em água, é um bom condutor). Trata-se de um método prático que independe da habilidade do examinador, mas que pode ser influenciado pela temperatura ambiente, realização de atividade física, consumo de alimentos e bebidas, menopausa, ciclo menstrual, devendo ser realizado com jejum de pelo menos 4 h, sem atividades físicas por 12 horas, com abstinência alcoólica por 24 horas, preferencialmente sem uso de diuréticos por 7 dias, e as mulheres devem realizar entre o 7o e 21°dia do ciclo menstrual

5. Recomendações

- Deve-se aferir o peso e a estatura do paciente, calcular o IMC: na primeira consulta e periodicamente.
- Deve-se medir a circunferência abdominal: na primeira consulta e periodicamente
- Deve-se usar o ponto de corte do excesso de peso (IMC >25 kg/m2, sobrepeso e todos os graus de obesidade) da OMS para identificar adultos com aumento do risco cardiovascular.
- Em asiáticos, considerar >23 kg/m2. **Em adultos acima dos 60 anos, considerar >27 kg/m2**.
- **Deve-se usar o ponto de corte da obesidade (IMC >30 kg/m2) para identificar adultos com risco elevado de mortalidade por todas as causas.** Em asiáticos, considerar >27,5 kg/m2.
- **Deve-se aconselhar aos adultos que mantenham sua circunferência da cintura inferior à metade da sua altura e que quanto maior a medida da circunferência abdominal além do valor da metade da altura, maior o risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e mortalidade por todas as causas.**
- O valor normal da relação cintura-estatura é menor do que 0,5.

Tratamento clínico da obesidade

❗ Não existe uma medicação que deva ser recomendada para uso rotineiro

- O tratamento farmacológico só se justifica em conjunção com orientação **dietética e mudanças de estilo de vida**. Os **agentes farmacológicos somente ajudam a aumentar a aderência** dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais.
- O **tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade** – quando descontinuado, ocorre reganho de peso.
- O tratamento e a escolha medicamentosa são moldados para cada paciente. Os riscos associados ao uso de um fármaco devem ser avaliados em relação aos riscos da persistência da obesidade

- O tratamento farmacológico está indicado quando o paciente apresenta **IMC > 30** ou quando o indivíduo tem **doenças associadas ao excesso de peso com IMC > 25 em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais tenha provado ser infrutífero**
- A perda de peso de 5% mantida pode ser considerada um critério mínimo de sucesso. A perda mantida de 5% a 10% do peso inicial com ou sem melhora parcial de fatores de risco seria uma resposta razoável a boa, enquanto perdas além de 15% com normalização dos fatores de risco e redução do peso corporal abaixo de 25 kg/m2 seriam excelentes e ideais, porém raramente atingíveis na prática clínica

1. Sibutramina

- **Bloqueia a recaptação de norepinefrina e de serotonina**, reduz a ingestão alimentar e também estimula a termogênese em tecido adiposo marrom.
- O tratamento com sibutramina causa pequena **elevação proporcional à dose na pressão arterial**. Mas a perda de peso provoca redução da PA em parte dos pacientes → Os mecanismos dessa resposta hipotensora da perda de peso não estão completamente compreendidos, mas provavelmente envolvem queda do nível de insulina, seguida de redução da atividade do SNS com resposta natriurética
- Efeitos adversos mais comuns: cefaleia, secura na boca, constipação, insônia, rinite e faringite A.

❗ Resumindo, sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade e segura na população sem doença cardiovascular estabelecida, devendo ser indicada adicionalmente às mudanças do estilo de vida, com o objetivo de perder peso e melhorar o controle dos demais fatores de risco. Na população com doença cardiovascular presente, especialmente diabéticos, seu uso está associado ao aumento dos eventos cardíacos não fatais, portanto é contraindicado.

2. Orlistate

- É um **análogo da lipstatina** (tetra hidrolipstatina)
- O orlistate é um potente **inibidor de lipases gastrointestinais** (GI). As lipases, por sua vez, **catalisam a remoção hidrolítica dos ácidos graxos dos triglicerídios, produzindo ácidos graxos livres e monoglicerídios**.
- O orlistate liga-se de maneira irreversível no sítio ativo da lipase → Cerca de um terço dos triglicerídios ingeridos permanece não digerido e não é absorvido pelo intestino delgado, atravessando o trato GI e sendo eliminado nas fezes.

- O orlistate não exerce atividade sistêmica, sendo desprezível a absorção pelo trato GI em doses de até 800 mg
- O orlistate não desempenha efeito sobre circuitos neuronais reguladores do apetite, embora promova liberação mais precoce de GLP-1, que tem ação incretínica e sacietógena.
- O efeito farmacológico do orlistate (evidenciado pela quantidade de gordura nas fezes) estimula a adesão em longo prazo ao consumo de alimentos com menor teor de gordura.
- A perda de peso que ocorre com orlistate está associada a reduções significativas da PA sistólica e diastólica
- O uso de orlistate em combinação com restrição calórico-gordurosa associa-se a reduções significativas, em pacientes obesos sem diabetes, da insulinemia e da glicemia
- Os efeitos GI são relacionados com o mecanismo de ação do orlistate: fezes oleosas, aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal e em geral são de curta duração e ocorrem em frequência muito menor após as primeiras semanas de tratamento. Esse fenômeno parece estar relacionado com o aumento da adesão em longo prazo ao consumo de alimentos com menor teor de gordura.

❗ Resumidamente, até o momento pode-se dizer que orlistate é eficaz e seguro na perda de peso em pacientes obesos com ou sem doença cardiovascular e que seu uso deve ser considerado como um importante adjunto às mudanças do estilo de vida no controle dos fatores de risco cardiovascular clássicos

3. Perspectivas: Lorcaserina, associação de fentermina e topiramato, liraglutida e agonistas do GLP-1

- A lorcaserina é um agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT2c. A maior especificidade pelo tipo 5-HT2c parece ser importante para diminuição do risco de valvopatia cardíaca detectada com outros compostos mais antigos e menos seletivos
- O estímulo da via serotoninérgica modula a ingestão calórica por ativação da via do sistema POMC, aumentando o catabolismo por meio dos efetores de segunda ordem. Alguns estudos em verificaram aumento da taxa metabólica basal e da termogênese após estímulo dos receptores serotoninérgicos 5-HT2c.
- A **fentermina** é uma substância catecolaminérgica, com propriedades de aumentar a liberação de norepinefrina no SNC
- O **topiramato** é uma medicação liberada para tratamento da epilepsia e para profilaxia da enxaqueca. Alguns estudos comprovaram a eficácia desse fármaco em reduzir o peso de pacientes

Diagnóstico e tratamento de crianças e adolescentes

As recomendações da prática clínica sobre a avaliação e condutas na obesidade de crianças e adolescentes são direcionadas para a **obesidade comum ou exógena**. Para tanto, deve-se, primeiramente, **excluir a obesidade de outras causas, as sindrômicas ou secundárias**

1. Diagnóstico

Em crianças e adolescentes, a classificação de sobrepeso e obesidade, segundo o IMC, é mais **arbitrária**, não se correlacionando com morbidade e mortalidade da forma como se define obesidade em adultos. O limite de normalidade é estabelecido por curvas de IMC específicos para idade e sexo, sendo classificadas como sobrepeso e obesidade, respectivamente quando maior ou igual a +1 e +2 escores Z-IMC após os 5 anos de idade

CONDIÇÃO	IDADE: DO NASCIMENTO ATÉ 5 ANOS** PONTOS DE CORTE	IDADE: DE 5 A 19 ANOS* PONTOS DE CORTE
Magreza grave*/ Desnutrido grave**	Escore Z <-3	Escore Z < -3
Magro*/ Desnutrido**	Escore Z < -2	Escore Z < -2
Eutrófico	Escore Z ≥ -2 e ≤+1	Escore Z ≥ -2 e ≤+1
Risco de sobrepeso	Escore Z > +1 e ≤ +2	
Sobrepeso	Escore Z > +2 e ≤ +3	Escore Z ≥ +1 (equivalente ao IMC 25 kg/m² aos 19 anos) e ≤ +2
Obesidade	Escore Z > +3	Escore Z > +2 (equivalente ao IMC 30 kg/m² aos 19 anos) e ≤ +3
Obesidade grave		Escore Z > +3

- **Sobrepeso:** índice situado na curva de percentil de índice de massa corporal entre os valores de 85% a 95% para faixa etária. **Obesidade:** valor acima de 95%.
- A **distribuição da gordura corporal** segue uma **influência genética**. A medida da **circunferência abdominal** é o melhor parâmetro para **diagnosticar obesidade central e para relacionar-se com risco metabólico**.

❗ A medida da circunferência abdominal e do IMC são métodos viáveis para estimar, respectivamente a gordura visceral e a gordura subcutânea.

- A relação cintura altura é uma medida simples para avaliação do risco associado ao excesso de peso em adultos sendo o **ponto de corte 0,5** (a cintura deve ser menor que a metade da altura), mas não confirmado em crianças e adolescentes. Acredita-se que crianças com **percentual de gordura corporal superior a 33%** e **circunferência abdominal superior a 71 cm** são mais **predispostas a risco cardiovascular futuro**.

2. Fatores de risco

- **Obesidade dos pais:** a associação entre a obesidade da criança e o IMC dos pais parece ser significativa a partir da idade de **3 anos e permanece até a idade adulta**.
- **Sedentarismo:** a inatividade física, indiretamente avaliada pelo número de horas assistindo à televisão (>2 horas de tela incluindo outros monitores e celulares a partir dos 2 anos), relaciona- se, de maneira significativa, à obesidade.
- O **aleitamento materno** é um fator de **proteção** contra o aparecimento da obesidade em crianças.
- **Sobrepeso** ao nascer parece ser um preditor de risco de obesidade em adultos, assim como **baixo peso ao nascer** parece aumentar o risco de doenças cardiovasculares em adultos, mesmo com índice de massa corporal normal.
- A **menarca na idade de 11 anos ou menos é mais frequente nas meninas já obesas**. Dessa maneira, é difícil discernir qual o sentido da casualidade entre maturação e obesidade (causalidade reversa)

3. Morbidade

- A autoestima do obeso encontra-se comprometida, principalmente em adolescentes do sexo feminino. É importante estar atento às funções psicossociais. Crianças obesas têm maior risco de desenvolver distúrbio de comportamento alientar na adolescência e no início da vida adulta.
- As doenças cardiovasculares só se manifestarão décadas mais tarde, mas os fatores de risco surgem na infância. Estudos recentes demonstram que a **doença aterosclerótica se inicia na infância e adolescência**.
- O **risco de síndrome metabólica na vida adulta é maior nos indivíduos que apresentaram obesidade na infância**.
- Os fatores de risco são mais prevalentes quanto maior o grau de obesidade. Os riscos de **hipertensão arterial** e **hipertrigliceridemia** parecem ser **maiores nas crianças mais novas e os riscos de hipercolesterolemia e hiperinsulinemia**, maiores em adolescentes.
- A dislipidemia é um fator de risco que provoca muitas dúvidas entre os pediatras que avaliam crianças obesas. **Os dois distúrbios lipídicos encontrados nas crianças obesas com fatores da síndrome metabólica são colesterol HDL baixo e triglicérides elevados**.
- Os objetivos de tratamento para a redução do risco cardiovascular em crianças com dislipidemia estão definidos como **colesterol HDL> 35 mg/dL e triglicérides prediz maior risco nas crianças**. O histórico familiar é determinante e justifica investigação laboratorial.

- A **deposição de gordura abdominal**, assim como em adultos, é **fator de risco para diabetes tipo 2 em adolescentes e crianças**.
- Crianças e adolescentes obesos apresentam certo grau de comprometimento físico em decorrência de alterações musculoesqueléticas, intolerância ao calor, cansaço e falta de ar. Nas crianças e adolescentes obesos, sugere-se investigar morbidades ortopédica e gastrointestinal do tipo esteatose hepática, refluxo gastroesofágico e colelitíase, bem como morbidades do sistema reprodutor do tipo ovário policístico e pseudoginecomastia

4. Tratamento - estratégias para manutenção de um peso saudável

- Não existe um tratamento considerado padrão. As recomendações atuais para o manejo clínico do excesso de peso em crianças e adolescentes baseiam-se no **controle de ganho ponderal e das comorbidades eventualmente encontradas**.
- O tratamento convencional fundamenta-se na **redução da ingestão calórica, aumento do gasto energético, modificação comportamental e envolvimento familiar no processo de mudança**.
- Aumento de **brincadeiras que envolvam atividade física vigorosa** (pelo menos 1 hora por dia), **redução do uso de telas** (menor de 1 hora por dia), **metas de alvos da dieta**, mas sem nenhuma menção de metas de peso para o paciente, especialmente nos adolescentes.

O objetivo, algumas vezes, pode ser a manutenção do peso, resultando numa diminuição de IMC com o aumento da idade e o aumento da altura.

- Em crianças e adolescentes com Z-IMC acima de +2 sugere-se que a perda de peso deva ser gradual (por exemplo, 0,5 kg por mês), mas em crianças e adolescentes com Z-IMC acima de +3, a perda de peso pode ser maior, mas não deve exceder 1 kg por semana.
- Se não houver melhora no status do IMC em 3 a 6 meses, deve-se planejar um balanço energético negativo através de uma dieta ainda mais estruturada e atividade física, com maior envolvimento de toda a família para melhorar o ambiente da casa, visitas clínicas frequentes semanais nas primeiras 8 a 12 semanas com equipe multidisciplinar

A. Tratamento dietético

- Focado na adequação da ingestão calórica e no suprimento das necessidades nutricionais para a idade. Do total de calorias da dieta, 15% devem provir de proteínas, 50% a 55%, dos carboidratos e 30%, das gorduras.

B. Tratamento comportamental e aumento de atividade física

- Com relação à prática de atividade física, não há indícios de qual seria a prescrição mais adequada. É consenso que a prescrição deve ser adequada ao sexo e à idade. Cita-se mudança comportamental na maioria dos programas de perda de peso para crianças e adolescentes.
- O objetivo do **tratamento comportamental é contribuir para o reconhecimento e modificação de hábitos inadequados à manutenção de um peso saudável**.
- Para crianças e adolescentes, o envolvimento familiar é um dos maiores contribuintes para aderir ao tratamento

C. Intervenções terciárias no tratamento

- Podem-se utilizar outras estratégias, tais como **dietas de maior restrição calórica, tratamento medicamentoso ou cirurgia bariátrica**, no tratamento da obesidade em adolescentes, quando esta se apresentar em graus mais graves e se associar a comorbidades importantes.
- O tratamento clínico é baseado em modificações do estilo de vida e pode incluir o uso de medicamentos

D. Tratamento medicamentoso

- Devem ser usados sempre com MEV
- **Sibutramina:** a sibutramina foi o medicamento que levou a maior redução do Z-IMC, comparada com a intervenção dietética isolada, implementação de atividade física, a mudança combinada de estilo de vida. Assim como em adultos, a sibutramina pode levar a elevação da frequência cardíaca em crianças e adolescentes e esse foi o único efeito adverso mais prevalente. Também leva a redução nos valores de triglicérides, mas não são concordantes entre mudanças na glicemia, valores de HDL, LDL-colesterol e insulina de jejum. O medicamento pode auxiliar no tratamento, principalmente em adolescentes obesos acima de 16 anos que não tenham respondido após intensa tentativa de MEV. No Brasil o uso de sibutramina só é permitido para pacientes acima de 16 anos, em casos de **obesidade grave (acima de +2 de Z-IMC) ou com obesidade e comorbidades (diabete tipo 2, dislipidemia, hipertensão controlada, esteatose hepática, apneia do sono, alterações ósseas secundárias à obesidade)** em que não houve melhora efetiva da obesidade e suas comorbidades
- **Orlistate:** aprovado a partir dos 12 anos com obesidade não responsiva a mudança de estilo de vida, e as vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) devem sempre ser suplementadas em dose habituais de reposição, durante todo o tratamento com orlistate. Durante o tratamento, devem ser monitorados ativamente em todas as consultas os efeitos colaterais –

Orlistate. É contraindicado em pacientes que tenham distúrbios de absorção intestinal (doença celíaca, doença de Crohn), intolerância alimentar ou outros tipos de doença inflamatória intestinal.

- **Metformina:** em crianças e adolescentes a metformina também sido proposta no tratamento da **obesidade infantil**. O uso da metformina em **obesidade sem diabetes tipo 2 ou síndrome dos ovários policísticos é off label**. Em caso de obesidade infantil sem resposta a terapêutica de mudança de estilo de vida e em que haja contraindicação para o uso de sibutramina, orlistate ou falência terapêutica, principalmente em pacientes com história familiar importante de diabetes, sinais clínicos de resistência à insulina, glicemia de jejum alterada, ou intolerância a glicose, o seu uso pode ser considerado. A metformina está formalmente indicada em crianças a partir de 10 anos que tenham diabetes tipo 2 comprovado e que não obtiveram normalização dos valores de glicemia após 1 mês de orientação alimentar e de atividade física.
- **Leptina recombinante:** hormônio produzido pelos adipócitos que em situações fisiológicas **atua em receptores no centro de saciedade induzindo diminuição do consumo alimentar**. Pode ser de utilidade na presença de deficiência de sua produção. Nos casos de obesidade poligênica (maior parte) o tratamento com leptina recombinante não exerce efeito sobre o peso.

E. Cirurgia bariátrica em adolescentes

- O adolescente elegível para cirurgia bariátrica deve ter **comprometimento da saúde pela magnitude da obesidade, ter falhado após seis meses de tratamento conservador, e ainda, ter plena capacidade de decisão e garantia do envolvimento familiar**.
- No Brasil o limite inferior de indicação em relação à faixa etária em nosso país foi reduzido de 18 para 16 anos desde que o Z-IMC seja igual ou superior a +4, a placa de crescimento epifisária esteja fechada, e haja uma concordância entre o responsável legal e a equipe multidisciplinar.
- Abaixo de 16 anos de idade, a cirurgia só pode ser realizada sob as normas do CEP/CONEP, sendo considerada experimental.
- As principais contraindicações para a cirurgia bariátrica são a ausência de tratamento clínico, a existência de doenças psiquiátricas não estabilizadas, dependência ou uso crônico de álcool e/ou drogas ativa, doenças que ameaçam a vida em curto prazo, e incapacidade do paciente de cuidar de si próprio, sem família ou apoio social.
- Recomendações:
    - Para diagnóstico do sobrepeso e obesidade do nascimento até os 5 anos, utilizar as curvas de índice de massa corporal (IMC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) específicas para idade e

sexo, sendo classificado como **risco de sobrepeso** quando o escore Z de IMC for **maior ou igual a +1**.

- Para diagnóstico do sobrepeso e obesidade do nascimento até os 5 anos, utilizar as curvas de índice de massa corporal (IMC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) específicas para idade e sexo, sendo classificado como **sobrepeso e obesidade**, respectivamente, quando o escore Z-IMC for **maior ou igual a +2 e +3.**
- Para diagnóstico do sobrepeso e obesidade na criança a partir dos 5 anos e no adolescente até 19 anos, utilizar as curvas de índice de massa corporal (IMC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) específicas para idade e sexo, sendo classificado como **sobrepeso e obesidade**, respectivamente, quando o escore Z de IMC for maior ou igual a +1 e +2.
- Na avaliação do sobrepeso e obesidade na criança, pode ser útil perguntar sobre a **história familiar de obesidade, o peso ao nascimento, a variação do peso na gestação materna, aleitamento materno, IMC dos pais e cirurgia bariátrica materna**.
- É razoável e pode ser útil o rastreamento de gestações de mulheres previamente submetidas à quanto ao desenvolvimento de restrição de crescimento intrauterino para redução do risco de prematuridade e recém nascido pequeno para idade gestacional. É benéfico o rastreamento de gestações de mulheres com sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso durante a gestação pelo obstetra para redução do risco de prematuridade e recém-nascido grande para idade gestacional. É benéfico o rastreamento de gestações de mulheres com desnutrição, transtornos alimentares associados à perda de peso, perda de peso durante a gestação pelo obstetra para redução do risco de restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e recém-nascido pequeno para idade gestacional.
- Na avaliação do sobrepeso e obesidade na criança, pode ser útil perguntar sobre inatividade física, tempo de tela, atentando para a análise da curva do IMC em particular para aumento precoce do IMC antes da idade de 5,5 anos e a menarca precoce, aos 11 anos ou antes em meninas obesas.
- Na avaliação do sobrepeso e obesidade na criança eno adolescente, deve-se investigar os fatores de risco relacionados ao excesso de peso e à distribuição de gordura para as doenças cardiovasculares e o diabetes tipo 2, pelo maior risco de hipertensão arterial, HDL-colesterol baixo e hipertrigliceridemia (principalmente nas crianças mais novas) e de hipercolesterolemia,

hiperglicemia e hiperinsulinemia (principalmente em adolescentes). As medições da pressão arterial devem sempre ser ajustadas para altura, idade e sexo. Os níveis de HDL-colesterol, triglicérides e insulina devem ser ajustados para a idade.

- Na avaliação do sobrepeso e obesidade na criança e no adolescente, deve-se investigar comprometimento físico em decorrência de alterações musculoesqueléticas, deformidades ortopédicas e gastrointestinais como esteatose hepática, refluxo gastroesofágico e colelitíase, ovário policístico e ginecomastia, e asma brônquica.
- Na ausência de melhora em 3 a 6 meses, um plano de dieta e atividade física mais estruturada, com envolvi- mento maior de toda a família, melhora do ambiente da casa, visitas clínicas multidisciplinares deve ser iniciado antes de encaminhar para tratamento medicamentoso.
- O medicamento recomendado para tratamento da obesidade no Brasil é o orlistate disponível em cápsulas de 120 mg (três tomadas junto das principais refeições ou duas se uma refeição for omitida ou não apresentar gordura) em adolescentes com Z-IMC >+2 a partir dos 12 anos. Orlistate deve ser indicado associa- do a uma alimentação com redução de calorias com até 30% delas provenientes de gorduras, com ingestão preferencialmente distribuída entre as refeições principais
- É razoável que a sibutramina possa ser prescrita para adolescentes com Z-IMC >+2 a partir dos 12 anos. A sibutramina não causa dependência psíquica nem química. Não deve ser recomendada a continuação do tratamento em pacientes que não apresentarem perda de 2 kg em 4 semanas de tratamento com a dose de 15 mg

Tratamento dietético

- Em longo prazo, o método, a velocidade de perda de peso, o ajuste fisiológico e a habilidade de manter as mudanças comportamentais de dieta e atividade física é que determinarão o sucesso de qualquer programa de emagrecimento.
- Uma avaliação adequada inclui, mas não está limitada à ingestão alimentar: história social, incluindo situação socioeconômica e motivação para controle de peso.
- A **taxa metabólica de repouso deve ser calculada e combinada com o nível de atividade física (sedentário, pouco ativo, ativo, muito ativo) e a ingestão habitual em termos de conteúdo de energia e nutrientes**, pode ajudar no desenvolvimento de parâmetros nutricionais durante a intervenção.

- Considerar sedentário o indivíduo que **não pratica atividade física regular programada ou não programada na maioria das semanas; pouco ativo quem pratica atividades como passeios a pé** (que permitem conversar com facilidade); **pouco ativo quem faz caminhadas rápidas que elevam a FC e os movimentos respiratórios** (que permitem conversar, mas não cantar) ativo aquele que **faz corridas ou trotes (que permitem conversar/cantar com dificuldade); muito ativo, quem faz corridas mais rápidas (e de longa duração)**

1. Efetividade da dietoterapia

- Dieta planejada individualmente para criar um déficit de 500 a 1.000 kcal → objetivar uma diminuição de **0,5 a 1 kg por semana**, com metas realistas
- **Dietas com baixas calorias, com 1.000 a 1.200 kcal por dia, reduzem em média 8% do peso corporal**, em três a seis meses, com diminuição de gordura abdominal, com perda média de 4% em três a cinco anos
- Dietas de muito baixas calorias, com 400 a 800 kcal por dia, produzem perda de peso maior em curto prazo, em comparação às dietas de baixas calorias, mas em longo prazo, no período de um ano, a perda de peso é similar
- Dieta hipocalórica → é uma maneira prática de diminuir a ingestão calórica e induzir a perda de peso

2. Planos de dieta recomendadas

- **Dietas balanceadas:** são compostas de 20% a 30% de gorduras, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas. Essas dietas são calculadas para promover um **déficit de 500 a 1.000 kcal/dia**, com um **mínimo de 1.000 a 1.200 kcal/d para as mulheres e 1.200 a 1.400 kcal/d para os homens**. Dietas hipocalóricas balanceadas, com quantidades moderadas de gorduras, reduzem o LDL colesterol, normalizam os triglicerídeos e diminuem a pressão arterial

Recomendações: os médicos não especialistas e clínicos da atenção básica devem ser capacitados para reconhecer pacientes com sobrepeso associado a fatores de risco (hipertensão, dislipidemia, disglicemia) e pacientes com obesidade, e encaminhá-los para tratamento com nutricionista ou, na ausência deste, e quando habilitados, usar um programa de mudanças de estilo de vida que ajude esses pacientes a aderira uma dieta com baixas calorias e aumento de atividade física. Se em 4-6 meses com contatos frequentes e regulares monitorando a perda de peso, o consumo de uma dieta reduzida em calorias com aumento de atividade física, uma perda de peso de 3 a 5% não for alcançada ou não produzir benefícios clinicamente significativos, encaminhar pacientes com sobrepeso associado a fatores de risco e pacientes com obesidade precocemente para tratamento com o especialista. As dietas recomendadas no tratamento do sobrepeso e obesidade devem ser dietas balanceadas caracterizadas por serem compostas de 20% a 30% de gorduras, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas, promovendo um déficit de 500 a 1.000 kcal/dia, e permitindo ao paciente a escolha variada de alimentos com adequação nutricional e maior aderência, resultando em perda de peso pequena, mas sustentada.